UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 118

FACULTÉ DE MEDECINE

# HISTO-PHYSIOLOGIE

DE LA

# GLANDE ENDOCRINE DU PANCRÉAS

## THÈSE

**Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier**

**Le 30 Juillet 1910**

PAR

Le Dr J.-M. LE FALHER

Né le 10 février 1883, à Kerpert (Côtes-du-Nord)

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**Examinateurs de la Thèse** { Hédon, professeur, *président* ; Ducan, professeur ; Poujol, agrégé ; Lagriffoul, agrégé. } *Assesseurs*

**MONTPELLIER**
IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU MIDI

1910

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 118

FACULTE DE MÉDECINE

# HISTO-PHYSIOLOGIE

DE LA

# GLANDE ENDOCRINE DU PANCRÉAS

## THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 30 Juillet 1910

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

PAR

LE FALHER

Né le 10 février 1883, à Kerpert (Côtes-du-Nord)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

| | | |
|---|---|---|
| **Examinateurs de la Thèse** | Hédon, professeur, *président* ;<br>Ducan, professeur ;<br>Poujol, agrégé ;<br>Lagriffoul, agrégé. | *Assesseurs* |

**MONTPELLIER**
IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU MIDI

1910

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✻)..... DOYEN
SARDA..... ASSESSEUR
IZARD..... SECRÉTAIRE

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| Clinique médicale..... | MM. GRASSET (✻). Chargé de l'enseignement de pathol. et thérap. génér. |
| Clinique chirurgicale..... | TEDENAT (✻). |
| Thérapeutique et matière médicale..... | HAMELIN (✻). |
| Clinique médicale..... | CARRIEU. |
| Clinique des maladies mentales et nerveuses..... | MAIRET (✻). |
| Physique médicale..... | IMBERT. |
| Botanique et Histoire naturelle médicale..... | GRANEL. |
| Clinique chirurgicale..... | FORGUE (✻). |
| Clinique ophtalmologique..... | TRUC (✻). |
| Chimie médicale..... | VILLE. |
| Physiologie..... | HEDON |
| Histologie..... | VIALLETON. |
| Pathologie interne..... | DUCAMP. |
| Anatomie..... | GILIS (✻). |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédique..... | ESTOR. |
| Microbiologie..... | RODET. |
| Médecine légale et Toxicologie..... | SARDA. |
| Clinique des maladies des enfants..... | BAUMEL. |
| Anatomie pathologique..... | BOSC. |
| Hygiène..... | BERTIN-SANS E. |
| Pathologie et thérapeutique générales..... | RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale. |
| Clinique obstétricale..... | VALLOIS. |

*Professeurs adjoints* : M. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET
*Doyen honoraire* : M. VIALLETON.
*Professeurs honoraires* : M. E. BERTIN-SANS (✻), GRYNFELTT
*Secrétaire honoraire* : M. H. GOT

## CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

| | |
|---|---|
| Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées.... | MM. VEDEL agrégé. |
| Clinique annexe des maladies des vieillards .... | VIRES, agrégé. |
| Pathologie externe..... | LAPEYRE, agrégé libre. |
| Clinique gynécologique ..... | DE ROUVILLE, prof. adj. |
| Accouchements..... | PUECH, prof. adj. |
| Clinique des maladies des voies urinaires ..... | JEANBRAU, agrégé. |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie..... | MOURET, prof adj. |
| Médecine opératoire.. ..... | SOUBEYRAN, agrégé. |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

| | | |
|---|---|---|
| MM. GALAVIELLE. | MM. SOUBEYRAN. | MM. LEENHARDT |
| VIRES. | GUÉRIN | GAUSSEL. |
| VEDEL. | GAGNIÈRE. | RICHE. |
| JEANBRAU. | GRYNFELTT Ed. | CABANNES |
| POUJOL. | LAGRIFFOUL. | DERRIEN |

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA SŒUR CHÉRIE

A MES PARENTS, A MES AMIS

A MES MAITRES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HÉDON

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534907_0112

# AVANT-PROPOS

*Avant d'accomplir notre dernier acte de scolarité, c'est pour nous un devoir agréable de remercier les maîtres qui, au cours de nos études, à la Faculté ou dans les Hôpitaux, nous ont donné leur enseignement et témoigné leur bienveillance.*

*C'est à MM. les professeurs de l'Ecole de médecine de Rennes qu'iront notre première pensée et notre plus profonde gratitude ; nous tenons à les remercier du fond du cœur et de leurs leçons et de leur dévouement.*

*Mais nous sommes particulièrement heureux aussi d'avoir choisi la vieille Faculté de Montpellier pour couronner nos études ; notre seul regret est de n'avoir pu profiter que quelques mois du brillant enseignement de ses maîtres.*

*Nous avons pris comme sujet de notre thèse, sur le choix de M. le professeur Hédon, l'étude histo-physiologique de la glande endocrine du pancréas. Il nous a paru, en effet, que cette question n'avait pas encore fait l'objet d'une étude générale rassemblant les données fournies par la morphologie, la physiologie, l'anatomie pathologique. Alors que pour d'autres glandes vasculaires sanguines existent des études critiques ou revues générales très récentes : parathyroïdes* (Pepere), *capsules surrénales* (Pende), *hypophyse* (Dialti), *il n'y avait pas pour le sujet qui nous occupe de mise au point*

*récente. Nous n'avons donc pas songé à faire un travail appuyé sur des documents personnels ; nous n'étions pas d'ailleurs qualifié pour cette étude ; notre seul but a été de grouper des faits dont beaucoup avaient déjà été rassemblés antérieurement, mais dont certains aussi restaient encore isolés. Nous espérons simplement que notre thèse ne sera pas inutile à ceux qui voudront se documenter sur le même sujet.*

# HISTO-PHYSIOLOGIE

DE LA

# GLANDE ENDOCRINE DU PANCRÉAS

## DIVISION DU SUJET

Nous étudions, dans un premier chapitre, l'histo-physiologie normale de la glande endocrine du pancréas; dans un second chapitre, nous envisageons exclusivement la physiologie normale, plus particulièrement les données fournies par les pancréatectomies et les tentatives expérimentales d'hypersécrétion.

Le chapitre III est consacré à l'étude des notions que peut apporter, au point de vue physio-pathologique, l'étude du pancréas chez les diabétiques.

Dans le chapitre IV, nous rapprochons les uns des autres les résultats fournis par la physiologie expérimentale et l'anatomie pathologique ; nous précisons aussi la question du diabète adrénalinique qui vient récemment d'élargir, au point de vue doctrinal, la question qui nous occupe; et nous terminons par un résumé pathogénique succinct.

Les indications bibliographiques se rapportant aux auteurs cités dans le chapitre I, étant trop nombreuses et se retrouvant, d'ailleurs, toutes dans la revue générale d'histologie de Renaut (août 1906, art. de Laguesse), nous n'avons pas cru devoir les grouper à nouveau. Celles des autres chapitres se retrouvent, par contre, à leurs places respectives.

# CHAPITRE PREMIER

## ETUDE HISTOLOGIQUE DE LA GLANDE ENDOCRINE

Les îlots de Langerhans se rencontrent dans toutes les classes de Vertébrés, sauf chez l'Amphioxus. Chez un animal donné, on les trouve dans les états physiologiques les plus divers, et même à l'état pathologique, et ce n'est que dans le diabète qu'on a signalé leur disparition complète ; ils apparaissent à un stade embryonnaire très précoce ; on a affirmé, à tort, leur disparition au cours de la sclérose sénile ; Gentès les a retrouvés chez une femme de 90 ans. On a noté aussi leur existence dans les pancréas surnuméraires. En résumé l'îlot est une formation constante et caractéristique du tissu pancréatique (Laguesse).

Leur aspect est, en général, celui de petites taches claires moins colorées que les groupes d'acini ; certaines méthodes de coloration sont particulièrement utiles pour augmenter les différences de colorabilité et mettre en évidence l'îlot : ainsi, l'hématoxyline (après liquide de Flemming) donne une coloration lie de vin (par métachromasie), et si l'on ajoute l'éosine la coloration passe au rouge. Le Van Gieson met assez bien en évidence l'îlot en jaune sur un fond rouge brun ; Grand-Moursel et Tribondeau réussissent à les obtenir presque incolores avec la thionine phéniquée ; Mankowski préconise la safranine picro-indigo-carmin, qui met en évidence les îlots en rouge sur le fond jaune-vert, avec de très petites granulations safranophiles. La méthode des injections au ni-

trate d'argent ou la fixation directe au nitrate par la méthode de Cajal n'ont pas montré à Laguesse de phénomènes de réduction au niveau des îlots.

Le volume et la forme des îlots sont très variables : leur dimension est particulièrement intéressante à fixer chez l'homme, au point de vue du diagnostic de leurs altérations ; les plus nombreux sont les petits îlots (au-dessus de 100 $\mu$), puis viennent les moyens (de 150 à 200 $\mu$), ensuite les très petits (au-dessous de 100 $\mu$), enfin les gros (au-dessus de 200 $\mu$) ; les îlots géants (au-dessus de 4/10e de millimètre) sont extrêmement rares. Des différences analogues se rencontrent dans le nombre des îlots suivant les espèces : très abondants chez l'homme, les îlots sont extrêmement rares chez le porc et le bœuf. Ils sont plus développés chez le fœtus et chez le nouveau-né que chez l'adulte ; leur répartition dans les divers points de la glande est aussi inégale dans la plupart des groupes : Opie a constaté le premier, chez les Mammifères adultes, que leur nombre prédomine manifestement au niveau de la queue ; il serait double, d'après Opie ; il y aurait là la manifestation d'une tendance ontogénétique et phylogénétique ; néanmoins, Laguesse croit devoir faire quelques réserves sur cette différence.

Signalons à ce propos, et dès maintenant, que d'après Von Hansemann, c'est pour avoir simplement étudié des fragments de la tête que certains auteurs ont trouvé les îlots diminués dans le diabète : l'îlot est constitué par des cellules épithéliales, groupées de façon variable en cordons pleins ou colonnes formant réseaux ; cet aspect de cordons épithéliaux pleins montre déjà l'analogie avec les autres glandes endocrines.

En certains points se trouve réalisée, chez l'homme adulte, une disposition particulièrement intéressante, dans laquelle les cellules sont orientées radiairement autour de la coupe transversale d'un capillaire ; c'est l'acinus interverti de Laguesse, primitivement étudié par cet auteur dans le pancréas de la vipère ; cet aspect ne saurait être pris pour un cordon

pourvu de lumière par analogie avec ce qui s'observe parfois chez les Ophidiens.

L'absence de lumière glandulaire est, au contraire, la règle dans les formations langerhansiennes chez les Mammifères ; il s'agit donc d'une orientation péri-vasculaire typique d'éléments endocrines ; la lumière en est bordée, soit par des noyaux endothéliaux, soit par une ligne endothéliale, au sens d'Arnold.

Les cellules d'îlots ont une forme variable, polygonale ou prismatique ; ce polymorphisme est d'ailleurs un des caractères de la cellule d'îlot. Les limites cellulaires sont parfois indistinctes, d'où des aspects syncytiaux avec nombreux noyaux serrés dans une masse unique de protoplasma. Laguesse considérait nettement l'aspect syncytial comme un stade fonctionnel ; les dimensions cellulaires des éléments isolés varient de 9 à 12 $\mu$.

Le noyau a des caractères spéciaux qui le distinguent nettement de celui de la cellule acineuse, il siège à la partie moyenne, ou plutôt dans les cordons unicellulaires à égale distance des deux capillaires ; dans les cordons composés de deux rangées de cellules, il siège à l'extrémité opposée aux capillaires, c'est-à-dire loin de la base, contrairement à celui de la cellule acineuse ; Schmidt a fait remarquer que cette disposition est contraire à la disposition générale de certains épithéliums dans lesquels le noyau tend à se rapprocher des endothéliums vasculaires (position basale) ; or, cette position inverse rencontrée ici paraît précisément commune aux diverses glandes vasculaires sanguines (notamment surrénales et parathyroïdes).

La forme du noyau, généralement ovoïde, est presque toujours régulière, ce qui le destingue aussi du noyau de l'acinus ; ses dimensions moyennes sont, en général, plus faibles ; mais, par contre, on trouve par place des noyaux volumineux, véritables noyaux géants, susceptibles d'atteindre 10 à 15 $\mu$, et dont la présence est surtout notée dans les formations d'aspect syncytial. Ce caractère est très important,

il a été retrouvé, en effet, dans des tumeurs de type langerhansien très net (Alezais et Peyron) (1).

La membrane nucléaire ordinairement plus mince, la trame de linine plus serrée ; la présence de grains chromatiniens nombreux, et surtout de taille variable, complètent les caractères distinctifs : le noyau langerhansien est un noyau *grenu*.

Notons, comme caractère secondaire assez inconstant, l'absence du nucléole central volumineux de la cellule acineuse.

*Cytoplasme*. — Son architecture est alvéolaire et son aspect trouble ; après l'emploi au sérum iodé, comme après fixation au Flemming, il apparaît constitué par une série de petites vacuoles semi-transparentes. Après fixation à l'alcool, la substance de la vacuole étant dissoute, on perçoit mieux l'aspect réticulé de l'architecture alvéolaire: elle s'accentue lorsque l'on colore à l'hématoxyline les cloisons cytoplasmiques.

A ces dispositions constantes, se juxtaposent, à certaines phases, des grains de sécrétion proprement dits ; ces derniers sont plus petits que les granulations de zymogène ; ils sont susceptibles d'apparaître isolés sur des cellules vivantes dissociées. Le liquide de Flemming, le sublimé et le Zenker, les conservent assez bien, leur élection est particulière vis-à-vis de certains colorants : violet de gentiane, par exemple. Lagüesse a indiqué qu'en employant, comme fixateur, un mélange chromo-acéto-osmique plus fort que celui de Flemming, on peut différencier d'une façon très nette ces granulations des grains de zymogène acineux : ainsi, la triple coloration, safranine, violet de gentiane, orangé, donne les grains de zymogène en rouge rubis et les grains langerhansiens en violet foncé. La cellule langerhansienne contient également des gouttelettes graisseuses plus nombreuses que dans les acini.

Dogiel, employant la méthode de Golgi, avait cru pouvoir admettre qu'il s'agit d'éléments glandulaires en dégénéres-

(1) Alezais et Peyron. — Compte rendu de la Société de Biologie, 1910.

cence graisseuse, véritables « points morts » destinés à disparaître; mais Laguesse a fait remarquer que les granulations graisseuses existent chez le fœtus, et que chez l'adulte, leur abondance n'est qu'apparente, résultant de l'épaisseur des couches et du mélange avec les grains de précipité argentique.

## LES VAISSEAUX ET LE TISSU CONJONCTIF

La vascularisation toute spéciale des îlots de Langerhans a frappé les premiers observateurs ; la plupart ont vu que leurs capillaires étaient larges, nombreux, tortueux ; mais les divergences s'accusent lorsqu'il s'agit de préciser ces rapports avec ceux du parenchyme voisin. Diamare croit que les îlots sont pourvus d'artérioles distinctes, mais que leurs capillaires se continuent avec ceux des acini ; Gentès a décrit à l'îlot, chez la souris, une artère et une veine spéciales pénétrant par un véritable hile ; au contraire, Opie et Von Hansemann nient l'existence d'un vaisseau afférent unique, comparable à celui du glomérule rénal ; ils pensent également que le réseau capillaire communique avec les réseaux voisins.

Pensa a étudié, en 1904, dans un mémoire spécial, les vaisseaux et nerfs du pancréas ; il ne croit pas à la présence d'un réseau spécial artériel ou veineux.

Laguesse estime, avec Kuhne et Léa, avec Pensa, que le système capillaire de l'îlot ne saurait être indépendant de celui de la glande exocrine ; le premier n'étant, en somme, qu'une variation locale et temporaire du second.

En ce qui concerne la structure propre des capillaires insulaires, Laguesse a signalé leurs caractères embryonnaires chez l'embryon de mouton ; et il pense également que chez l'adulte les territoires cellulaires n'y sont pas complètement distincts.

Une particularité très importante est celle des îlots dits *à hématies*, c'est-à-dire dans lesquels les globules rouges sont

au contact direct des cellules épithéliales, sans interposition d'endothélium. Observés, pour la première fois, par Laguesse, chez l'embryon de mouton, ils se retrouvent considérablement diminués de nombre chez le mouton adulte et chez l'homme.

Ces caractères ont une grande importance au point de vue anatomo-pathologique. Alezais et Peyron (1) ont trouvé des formations analogues dans une tumeur langerhansienne, mais il faudrait se garder de confondre ces aspects avec de simples hémorragies interstitielles.

Dans certaines espèces, des dispositions analogues ont été signalées : ainsi, dans le pancréas de la lamproie, Giacomini a décrit des vésicules comparables à celles du corps thyroïde. Elles correspondent aux îlots des vertébrés supérieurs, et dans leur intérieur, le sang est au contact direct des éléments épithéliaux prismatiques du revêtement ; Pensa paraît avoir nié à tort ce contact direct des éléments sanguins avec les cellules endocrines.

Ces faits, contraires à la disposition ordinaire de la plupart des glandes endocrines, rappellent, par contre, ce qu'on observe dans les cordons hypophysaires au cours des phénomènes d'excrétion de la subsance colloïde.

## TISSU CONJONCTIF DES ILOTS

On peut distinguer un tissu conjonctif périphérique ou périinsulaire — un tissu conjonctif intra-insulaire — des membranes propres autour des cordons et des vaisseaux. Le tissu conjonctif périphérique a été considéré, par certains auteurs, comme une véritable capsule enveloppante isolant les îlots ; en fait, les îlots ne sont pas aussi nettement circonscrits, le tissu conjonctif délicat qui les enserre ne saurait représenter une véritable paroi.

(1) Alezais et Peyron. — Compte rendu de la Société de Biologie, 1910.

Flint est le seul auteur qui continue à décrire autour de l'îlot une condensation spéciale et distincte de la charpente glandulaire.

Le tissu conjonctif intra-insulaire est beaucoup moins abondant pour certains auteurs : Diamare, Ssobolew, Lévi, qui décrivent le contact direct des cordons et des endothéliums.

Par contre, d'autres lui attachent une importance considérable comme élément de soutien.

Renaut, Perdrigeat et Tribondeau trouvent du tissu réticulé entre les inflexions du cordon ; Gentès décrit un pédicule vasculo-conjonctif qui s'arborise à l'intérieur de l'îlot. Flint insiste sur ce fait que le tissu connectif de la charpente insulaire est plus net que celui de la charpente lobulaire. Laguesse, qui a minutieusement étudié tous ces points, ne pense pas qu'on puisse considérer l'ensemble des septa insulaires comme un système de véritable lobulisation ; d'autre part, par l'emploi de diverses colorations (Van Gieson modifié, Mallory au bleu d'aniline orangé ; et surtout les méthodes nouvelles de Curtis), il trouve simplement, en dehors des endothéliums, une couche de substance amorphe qui ne doit pas être prise pour des fibres, et qui représente simplement la fusion de la propria du cordon insulaire avec celle du vaisseau capillaire.

## HISTOGENÈSE

Laissant de côté l'étude des diverses phases du développement des îlots, nous nous contenterons d'indiquer que les faits suivants restent actuellement acquis : 1° l'îlot embryonnaire provient de l'ébauche épithéliale pancréatique primitive comme la glande exocrine elle-même ; 2° il y a une première génération d'îlots (îlots primaires) destinés à disparaître d'ailleurs d'une façon variable, et qui sont bien distincts des îlots destinés à persister chez l'adulte (îlots secondaires).

Contre l'idée générale de l'origine épithéliale des îlots, au-

cun travail important n'a été apporté. Orru Effilio, qui a décrit certains îlots comme lymphoïdes, ne dispose que d'un nombre restreint d'observations ; et Von Hansemann paraît avoir abandonné aujourd'hui la théorie de l'origine mésenchymateuse.

Néanmoins, récemment, Claude a cru devoir reprendre, pour son propre compte, cette idée de l'origine mésenchymateuse : les îlots, d'après cet auteur, proviendraient d'une épithélialisation des éléments conjonctifs primordiaux de l'ébauche pancréatique. Récemment, Alezais et Peyron ont apporté un fait qui ruine ces hypothèses divergentes et confirme définitivement l'origine épithéliale de l'îlot : ils ont observé, en effet, le développement exclusif d'une tumeur à caractères cytologiques langerhansiens aux dépens de la glande exocrine.

## RAPPORTS DES ILOTS ENDOCRINES AVEC LA GLANDE EXOCRINE

Lewaschew affirma le premier la présence d'une série de formes de transitions entre les amas (intertubulaires îlots) et les acini, mais à Laguesse revient le mérite à peu près exclusif d'avoir développé et victorieusement défendu cette doctrine de la continuité ; elle a soulevé des objections d'ordre variable.

Parmi les embryologistes, Pearce et Kuster, tout en admettant l'origine épithéliale de l'îlot, croient à l'indépendance finale des deux sortes de formation : les îlots naissent par bourgeonnement des canaux primitifs, dit Kuster, mais ils s'en séparent ensuite, d'abord par une ligne nette (17e semaine chez l'homme), puis complètement (20e semaine) ; à ce stade, les pédicules observés par ces auteurs entre les îlots et l'épithélium des canaux ou vésicules glandulaires, se sont rompus ; chez les fœtus plus âgés, les rapports des îlots avec le reste de la glande sont encore moins nets. Kuster pense,

d'ailleurs, que le nombre des îlots n'augmente pas ultérieurement, les îlots grossissent simplement par multiplication méthodique jusqu'à la naissance. Leur diamètre, à partir de cette époque, serait uniforme (100 à 300 $\mu$) ; ainsi devenus autonomes, les îlots, dit-il, restent « invariables dans leur volume et dans leur structure pendant toute la vie » ; l'auteur se défend d'ailleurs de vouloir envisager leurs relations fonctionnelles pourtant vraisemblables, sous prétexte que cela sortirait du domaine anatomique en échappant à l'observaton directe.

Au point de vue histologique, c'est surtout Diamare qui a donné des arguments contraires à la doctrine de la continuité : le pancréas des Téléostéens ne lui montre aucune forme de transition : chez les Reptiles, les rapports des deux tissus sont sans doute intimes ; mais il s'agit d'une simple compénétration ; les figures de Laguesse correspondent à des images illusoires. Enfin, chez les Mammifères, il n'a vu aucune modification des îlots, quel que soit l'âge, le mode de nutrition ou d'inanition.

Par contre, le groupement des faits invoqués par Laguesse est devenu chaque jour plus probant. L'origine de l'îlot aux dépens de l'acinus a été démontrée dans l'embryologie : elle résulte aussi d'une étude histologique impartiale : il ne faut pas se contenter, en effet, des résultats d'une coupe isolée prise au hasard, et sur laquelle les moyens et gros îlots sont, en apparence, nettement délimités : « car si l'on s'astreint, comme nous l'avons fait dans le début, à suivre la série complète des coupes intéressant un îlot donné, on le trouve le plus souvent en continuité par quelque point avec un ou plusieurs acini. Le cas est encore plus fréquent si l'on s'attache aux petits îlots qui échappent facilement à un premier coup d'œil (1) ».

La physiologie, avec les recherches de Dale, Swale, Vincent et Thompson, Marassini, a pu provoquer expérimenta-

(1) Laguesse *Presse Médicale*, 1910.

lement l'accroissement des îlots aux dépens du parenchyme exocrine. La ligature expérimentale a provoqué, d'autre part, une série de travaux qui ont mis en évidence la néo-formation de l'îlot aux dépens de la glande exocrine : Schultze, après Ssobolew, a obtenu la persistance des îlots seuls après la ligature. Gontier de la Roche a obtenu des résultats analogues jusqu'à 300 jours après la ligature chez le cobaye. Enfin, Laguesse a réussi à obtenir une glande endocrine absolument pure, chez le lapin, 25 mois après la ligature ; or, dans tous ces faits de ligature, il semble (Dale), qu'il y ait, au début du processus, une transformation d'acini en îlots embyonnaires. Tout récemment, Weichselbaum et Kyrle (1) ont pu observer dans le pancréas, après excision d'une part, dans les fragments simplement excisés, d'autre part (cobaye), ou même greffés dans la rate (chien), une néoformation d'îlots aux dépens des épithéliums exocrines.

## VARIABILITÉ DE L'ILOT

Les formations endocrines peuvent-elles retourner à l'état acineux ? La question est encore plus controversée ; il semble bien que l'ensemble des faits d'anatomie normale et pathologique, ne soit pas aussi concluant ici que pour la transformation précédente ; néanmoins, des faits fondamentaux et récents l'appuient actuellement, et ce sont les seuls que nous retiendrons, au lieu de nous livrer à une discussion oiseuse d'après des arguments peu probants. Les physiologistes anglais Swale Vincent et Thompson ont pu démontrer cette seconde partie du cycle évolutif, en nourrissant d'une façon abondante trois chiens après un jeûne prolongé ; ils ont vu que les îlots hypertrophiés tout d'abord aux dépens des acini à la suite du jeûne, subissaient une diminution qui les ramenait à leur

(1) Weichselbaum et Kyrle. — *Arch. für mik. Anat.*, 1909, t. LXXXV, page 223.

état normal. Laguesse a tenu à vérifier cette démonstration importante d'un cycle évolutif complet en opérant sur des pigeons au nombre de 41, qu'il a divisés en trois groupes (témoins, jeûneurs, renourris) ; ses conclusions viennent d'être positives.

D'autre part, on verra plus loin que les récentes études sur le pancréas d'un diabétique ont permis à certains auteurs, primitivement adversaires des théories de Laguesse, de décrire la formation d'acini aux dépens des îlots.

## SIGNIFICATION ET FONCTION DES ILOTS

Nous ne mentionnerons que pour mémoire l'hypothèse de la nature lymphoïde qui tenait à un observation qu'on peut qualifier de rudimentaire. Elle n'a eu pour elle, dans les travaux contemporains, qu'une opinion transitoire de Retterer les assimilant aux plaques de Peyer et aux amygdales, ou les conclusions erronées d'Orru-Effisio et de Pugnat, favorables à l'idée de leur nature splénique.

Débarrassons-nous également de la théorie qui leur rapporte une fonction sécrétoire externe. Elle a été soutenue, à l'aide d'arguments histologiques par Richter chez les Amphibiens. Plus récemment, le physiologiste américain a développé cette théorie d'une façon assez singulière. Cet auteur, estimant que le trypsinogène ne saurait se convertir en trypsine sans le concours d'un ferment splénique, admet que ce ferment passe de la rate dans le pancréas par l'intermédiaire de la circulation générale. Il filtre au niveau des ampoules glomérulaires, langerhansiennes, à la façon de l'urine dans le glomérule du rein. La sécrétion consiste en deux substances différentes : les granules des véritables cellules de sécrétion, et le plasma sanguin dérivé par filtration des îlots. Les véritables cellules sécrétantes et celles des îlots étant en continuité, et entourant une lumière commune ; les deux substances : — 1° granules formant le zymogène ou trypsinogène ; 2° plasma contenant

le ferment splénique et la substance oxydante, — se réunissent dans cette lumière commune, qui est en connexion avec les ramifications terminales du canal pancréatique.

Il nous paraît qu'une telle théorie, appuyée sur une anatomie générale fantaisiste et sur une physiologie générale purement imaginative, ne saurait être retenue qu'à un intérêt purement historique.

L'opinion d'après laquelle les îlots représenteraient des groupes d'acini épuisés a contre elle cette notion que les caractères cytologiques ne sont pas ceux d'une cellule épuisée et qu'on y trouve, au contraire, des signes d'activité sécrétoire.

Dans une quatrième opinion, les îlots représenteraient des organes rudimentaires vestigiaux. Giannelli avait primitivement développé cette hypothèse qui s'appuie sur leur développement embryonnaire précoce ; elle a été reprise par Oppel, dont l'étude phylogénique tend à montrer que le pancréas primitif des vertébrés serait une glande endocrine, les îlots en étant les restes et les acini s'y étant ajoutés secondairement.

On peut admettre, croyons-nous, les idées d'Oppel au point de vue phylogénique, sans accepter le rôle rudimentaire des îlots chez l'homme adulte: leurs caractères sécrétoires sont aussi bien accusés chez lesVertébrés supérieurs que chez les inférieurs ; on sait, d'ailleurs, le discrédit qui s'attache aux interprétations d'organes rudimentaires, lorsqu'il s'agit de tissus glandulaires. Il suffit de rappeler, à ce sujet, que la plupart des glandes vasculaires sanguines ont été considérées comme des organes vestigiaux (ex : hypophyse, capsules surrénales, épiphyse), c'est pourquoi on peut dire, sans trop de témérité peut-être, qu'une telle doctrine est une déclaration d'ignorance.

Les arguments anatomiques qu'on peut invoquer, au contraire, en faveur de la sécrétion interne des îlots, sont les suivants :

a) *Extension considérable* de leur tissu chez les divers

Mammifères et surtout chez l'embryon, ce qui indique manifestement une fonction importante en rapport avec la nutrition générale (Laguesse).

*b*) Disposition caractéristique de glande vasculaire sanguine en particulier, rapport direct avec des capillaires endothéliaux. En effet, il n'est pas d'exemple de cellule épithéliale orientée autour d'un capillaire endothélial, et dépourvue d'un rôle sécrétoire :

Présence de *dispositions cellulaires* en rapport avec l'*activité sécrétoire*. Grains et vacuoles accumulés, non plus au sommet de la cellule, mais dans toute son étendue ou même dans sa région basale. Dans les îlots en voie de formation, on note la disparition des grains de zymogène remplacés par des grains plus petits qui font place, à leur tour, à des vacuoles langerhansiennes : ces modifications représentent, d'après Laguesse, des images d'élaboration.

On peut invoquer aussi, comme images d'*excrétion*, les changements d'aspect des îlots, suivant la phase de leur cycle ; aux éléments volumineux et renflés, succèdent des éléments plus réduits et comme flétris : certains, même, paraissent avoir subi une véritable fonte, en particulier dans les îlots à hématies, où le sang est à leur contact direct. Sans doute, on ne voit pas le passage du produit à travers la mince paroi du capillaire : mais le constate-t-on nettement dans toutes les glandes vasculaires sanguines ? Cette objection ne saurait donc être retenue.

Il faut tenir compte enfin, en faveur du rôle sécrétoire, de de ce fait que, chez les animaux nourris d'hydrates de carbone, les cellules d'îlots deviennent plus granuleuses.

En résumé, nous dirons, avec Diamare, « qu'il existe une base anatomique réelle et bien définie au processus de sécrétion interne ». A ceux qui objectent que l'hystologiste n'est pas autorisé à conclure de la structure à la fonction, Laguesse (1) a fait la réponse suivante : « Comment ! vous traiteriez

(1) Laguesse. Le pancréas. *Revue d'Histologie de Renaut et Regaud*, 1906.

d'ignorant le simple étudiant paléontologiste qui, exhumant du calcaire une mâchoire fossile garnie de ses dents, ne vous dirait pas quel fut le régime alimentaire et, jusqu'à un certain point, le genre de vie de l'animal auquel elle appartînt ! Et vous considérez comme présomptueux l'histologiste qui vous montrant dans un organe la structure caractéristique d'une glande vasculaire sanguine et le matériel de sécrétion accumulé au contact des vaisseaux, prétend que cet organe est le siège d'une sécrétion interne ! Et cela quand chaque nouveau détail de structure décrit vient à l'appui ! »

Nous verrons, plus loin, quels arguments aussi puissants sont fournis par la physiologie expérimentale et l'étude anatomo-pathologique du pancréas diabétique.

# CHAPITRE II

## PHYSIOLOGIE NORMALE

Le chapitre précédent nous a montré un ensemble de dispositions cytologiques et vasculaires, paraissant en rapport avec une élaboration cytoplasmique suivie d'excrétion probablement vacuolaire.

Il convient d'étudier maintenant les caractères de cette sécrétion, sa nature, son rôle dans la nutrition générale. A ce sujet, des opinions très variables ont été émises.

Pour Cohnheim et de Meyer, le produit de sécrétion du pancréas serait une substance douée d'un rôle sensibilisateur : son acton s'exercerait, d'après Cohnheim, sur le tissu musculaire, et d'après de Meyer, sur les globules blancs, lesquels engendreraient un ferment glycolytique.

Pour Lombroso, la sécrétion vasculaire sanguine du pancréas régirait le mode d'utilisation des graisses. Cet auteur a été conduit à cette opinion en constatant que chez les animaux porteurs d'une fistule pancréatique le pouvoir d'utilisation des graisses persiste.

En fait, la seule action nettement établie aujourd'hui, et dont on puisse discuter le mécanisme, se rapporte à la régularisation des échanges hydrocarbonés.

Les notions qui se rapportent à son étude sont d'ordres multiples.

## RÉSULTATS DES PANCRÉATECTOMIES EXPERIMENTALES OU CLINIQUES

Senn (1), un chirurgien américain, auquel revient le mérite d'avoir, le premier, recherché les bases expérimentales de la chirurgie du pancréas, tenta, en 1888, l'extirpation de l'organe chez des chats et des chiens, mais il perdit tous ces animaux par shock ou gangrène de l'intestin. Un seul survécut neuf jours, gardant son appétit, mais considérabement amaigri (perte de 2 kilogs et demi; pas d'examens des urines).

Martinotti (2) réalisa des pancréatectomies qui lui donnèrent des survies allant jusqu'à 34 jours. Elle ne paraissent malheureusement pas avoir été totales, et de même que Senn il n'a pas suivi les modifications des urines. Il faut arriver jusqu'en 1889, date des premières recherches de Von Mehring et Minkowski, pour trouver des résultats fondamentaux : ces auteurs, dans plusieurs publications simultanées, démontrent que l'extirpation entraîne une glycosurie très marquée et très longue avec laquelle coexistent divers symptômes cliniques fondamentaux du diabète sucré.

A peu près vers la même époque, un physiologiste italien, de Dominicis (1), produisait, par pancréatectomie, un diabète

(1) Senn : *Volkmann's Sammlung Klinischer Vortriäge,* nos 313, 314. Leipzig, 1888.

(2) Martinotti. Sulla estirpazione del pancréas (*Giornale della R.Academia di medecina dei Torino,* 1888, page 348). Sui fenomi consecutivi all'estirpazione totale e parziale del pancreas. *Ibid,* page 383.

(1) De Dominicis. Studii esperimentali intornoagli effetti della estirpazione del pancreas negli animali. Diabeto mellito sperimentale (*Giorn. Intern. della scienze medic.,* anno XI, 1889).

Ancora sul diabeto pancreatico. Nuove richerche e considerazione (*Giorn. Int. della scienze medicinale,* anno XIII, 1891).

Sur la pathogénie du diabète; nouvelles recherches et revue critique des hypothèses émises à ce propos (*Archives de médecine expérimentales,* 1er juillet 1893, no 4, page 469).

expérmental : il a apporté, depuis cette époque, une réclamation de priorité contre les physiologistes allemands. Mais la suite de ses travaux montre bien qu'il n'avait pas saisi lui-même la portée des résultats expérimentaux de la pancréatectomie. C'est pourquoi, à juste titre, on continue à rapporter à peu près exclusivement à Von Mehring, et Minkowski la gloire de leur découverte première.

Vers cette même époque, M. le professeur Hédon commençait une série de recherches expérimentales qui devaient éclaircir de nombreux points de la question.

Il précisait minutieusement la technique opératoire, et, à la suite de nombreuses expériences, arrivait aux résultats suivants : « Tous les chiens qui subissent l'ablation totale de la glande présentent, sans exception, lorsqu'il ne succombent pas aux suites du traumatisme ou à des complications, un diabète à forme grave, avec glycosurie intense, polyurie, polyphagie, polydipsie, amaigrissement rapide et progressif jusqu'à la mort dans l'état de consomption le plus avancé. L'absence de glycosurie dans les cas où elle ne dépend pas du développement d'une péritonite, doit être mise sur le compte d'une extirpation incomplète. Sur ce point, je partage entièrement la conviction de Minkowski, et j'interprète comme lui les cas négatifs de de Dominicis, Bèale et de Renzi. »

Telles sont les conclusions générales de M. le professeur Hédon (1). Etudions maintenant analytiquement ce diabète expérimental.

a) *La Glycosurie.* — Elle apparaît ordinairement très vite dès le lendemain de l'opération. Il y a des cas plus précoces : Bierry et Mme Gatin-Gruzewska l'ont observée deux heures après ; il y a des cas tardifs (troisième jour, Sandmeyer ; septième jour, Thiroloix), elle est maxima au quatrième jour ; atteignant alors 8 à 10 %, même lorsque l'animal n'est pas nourri. Une alimentation abondante l'accroît ; M. Hédon

(1) Hédon, *Travaux du laboratoire de Physiologie*, Montpellier, 1898.

trouve, par 24 heures et par kilogramme d'animal, avec une alimentation carnée, la moyenne suivante pour l'élimination du sucre trois ou quatre jours après l'opération : 5,3 — 5,4 — 6,2 — 6,8.

Ces chiffres augmentent naturellement, si l'on fait entrer des hydrates de carbone dans l'alimentation.

Ces variations de la glycosurie ne mesurent point, d'ailleurs, l'intensité du diabète ; Minkowski fit remarquer, dès ses premières recherches, que cette intensité est fournie, par le rapport du sucre à l'azote, dans les urines.

## INFLUENCE DE L'ALIMENTATION

Si l'animal a été soumis au jeûne avant la dépancréatisation, la glycosurie peut manquer (Lépine et Thiroloix) ; en réalité, pour Minkowski, elle serait simplement retardée. Si on met à jeun un animal dépancréatisé, la glycosurie atteint toujours son maximum vers le troisième ou quatrième jour, puis s'abaisse ; mais elle ne disparaîtrait jamais complètement, alors même que le jeûne serait prolongé longtemps (7 jours, Minkowski). En tout cas, le rapport sucre-azote ne change pas.

## SYMPTOMES CONCOMITANTS

La polyurie, la polyphagie, la polydipsie, complètent le tableau du diabète réalisé par la pancréatectomie totale. Les animaux ingèrent et boivent beaucoup plus qu'à l'état normal, néanmoins, leur amaigrissement s'accentue très rapidement. La mort survient lorsque l'accentuation de la faiblesse musculaire, s'opposant à l'alimentation, entraîne une émaciation complète.

Le sucre disparaît généralement des urines 24 heures avant la mort, ce qui paraît simplement être en rapport avec l'arrêt des échanges.

Les expérimentateurs ne s'accordent pas sur la signification de ces troubles fonctionnels, qui se groupent ainsi autour de la glycosurie : alors que la majorité des physiologistes les considèrent au même titre que la glycosurie intense précoce, comme liés à l'extirpation totale, d'autres pensent, au contraire, que si l'ablation a été complète, on ne doit observer ni polyurie, ni polydipsie, ni polyphagie (Sandmeyer, Pfluger, Witzel).

Récemment, Schure, Glosery, Sulre, qui disposent d'un chiffre important d'extirpations totales (28), n'ont pu observer, dans aucun cas, les symptômes précédents ; et ils pensent que leur présence permet même d'affirmer la persistance de vestiges glandulaires.

A noter, comme autres troubles de la série diabétique, une acétonurie étudiée par un élève de M. Hédon, Azémar : elle est à peu près constante, mais on ne l'a pas vue coexister avec un état clinique analogue au coma diabétique.

## EVOLUTION

Le sort des animaux dépancréatisés est variable et dépend surtout de l'intensité du diabète consécutif.

Un type évolutif assez net est le suivant (Hédon) : Glycosurie très forte survenant un jour après l'opération, se maintenant les jours suivants à un taux élevé, mort en 20 ou 30 jours. Mais le plus souvent, et en particulier, lorsque l'ablation a été incomplète, la mort survient beaucoup plus tardivement ; nous retrouverons plus loin des faits de cette catégorie dans l'étude des diabètes atténués.

## PANCRÉATECTOMIE PARTIELLE

Suivant le volume et l'évolution des parcelles de pancréas épargnées par l'opérateur, on observe trois aspects cliniques

différents, une absence totale de glycosurie, un diabète atténué, un diabète atténué progressivement aggravé.

1° *Absence totale de glycosurie.* — M. le professeur Hédon, à la suite de pancréatectomie limitée, à la tête et à la portion descendante, a vu ces animaux succomber au bout d'une période plus ou moins longue, dans un état de cachexie, mais sans glycosurie.

2° *Glycosurie légère.* — M. Hédon en a donné le premier exemple par l'extirpation d'un pancréas, après injections sclérosantes de paraffine dans le canal excréteur (1891).

Les cas de cette nature, primitivement considérés par lui comme des pancréatectomies totales, se rapportaient, en réalité, comme il l'a indiqué plus tard, à des pancréatectomies partielles.

Ici la glycosurie est assez variable, intermittente même : elle s'accuse généralement, à la suite de l'ingestion d'hydrates de carbone.

3° *Diabètes progressivement aggravés.* — Le type en est fourni par certains résultats expérimentaux de Sandmeyer et de M. le professeur Hédon : il s'agit d'animaux présentant une glycosurie peu marquée ou intermittente, qui s'accuse à la suite de certaines circonstances, en particulier de l'injection d'hydrates de carbone.

## LA GREFFE SOUS-CUTANÉE PANCRÉATIQUE

En 1891, Minkowski, au Congrès des médecins et naturalistes allemands, réunis à Strasbourg, apporta la communication suivante : « J'ai réussi chez plusieurs chiens à transplanter un morceau de pancréas hors de la cavité abdominale et, par là, à empêcher l'apparition du diabète après l'ablation de la partie de la glande restant dans le ventre. De

plus, lorsque ce fragment de pancréas inséré sous la peau fut enlevé, la glycosurie apparut dans toute son intensité. Je ne m'étendrai pas ici sur une description précise de ces expériences, qui sont intéressantes sous plusieurs rapports ; je la réserve pour une communication détaillée... »

M. le professeur Hédon, qui, de son côté, avait déjà abordé la question de la greffe pancréatique sous-cutanée, précisa, à la même époque, la technique que Minkowski n'avait pas encore donnée en détail.

*Technique.* — En raison des anastomoses des vaisseaux de la portion verticale du pancréas avec les artères mésentériques supérieures, on peut séparer cette portion descendante du reste de la glande (section entre deux ligatures), sans compromettre sa trophicité. Il est donc facile de la mobiliser et de l'attirer au dehors de la cavité péritonéale en ménageant ces vaisseaux, pour la fixer dans une loge sous-cutanée à une des lèvres de la plaie. La surface glandulaire, en rapport avec l'extérieur, prend un aspect fistuleux et laisse librement couler un liquide ayant le caractère du suc pancréatique ordinaire ; mais à la longue, le trajet se ferme, et le fragment inclus continue à vivre; toutefois il se sclérose progressivement et sa persistance ne serait pas indéfinie.

## RÉSULTATS

Après l'ablation du pancréas resté dans l'abdomen, la glycosurie se produit si on lie en même temps les vaisseaux de la greffe ou marcotte sous-cutanée ; si on les laisse intacts, la glycosurie dans les cas typiques ne se produit pas, alors même qu'on alimente l'animal avec des hydrates de carbone.

Voici les résultats des expériences de M. le professeur Hédon : « J'ai réalisé avec succès l'extirpation totale du pancréas chez vingt-cinq animaux porteurs de greffe. Dans treize cas la glycosurie a été absolument nulle, et le sucre n'est passé dans l'urine qu'après l'extirpation du fragment de

glande transplanté. Dans les autres, la glycosurie est apparue, que le pédicule de la greffe fût ou non sectionné ; mais souvent alors, elle était faible et se renforçait immédiatement si on enlevait la greffe, ou progressivement si on laissait celle-ci s'atrophier sur place.

Ces résultats fournis par la greffe sous-cutanée eurent, au moment où ils furent apportés, un grand retentissement, car ils ruinaient la théorie nerveuse du diabète pancréatique, jusque-là soutenue énergiquement par des auteurs tels que Thiroloix. C'est d'ailleurs sous l'inspiration de la démonstration expérimentale faite devant lui par M. le professeur Hédon, que Thiroloix, abandonnant son opinion, se rallia à la théorie de l'insuffisance glandulaire.

## DONNÉES FOURNIES PAR L'HYPERSÉCRÉTION PROVOQUÉE

Toute une série d'auteurs ont essayé de provoquer expérimentalement un hyperfonctionnement des îlots en rapport avec la glycosurie, de façon à les forcer, en quelque sorte, au travail. Statkewitsch (1), Mankowski, Dale, Swale, Vincent, Thompson, Marassini (2) paraissent y avoir réussi, ces derniers, en utilisant la sécrétine après le jeûne. Par contre, Ssobolew ne trouve pas de modifications nettes, Jarotsky (3), Giannelli et Giacomini, B. Schmidt n'en trouvent aucune : Lazarus (4) a employé la phloridzine pour provoquer une glycosurie très marquée au cours de laquelle il a pu constater une hypertrophie considérable des îlots. Par contre, Heiberg (5), Tiberti (6), Frugoni et Stradiotti (7), Herxheimet

(1) Statkewisch. *Arch. für exp. Pathol. und Pharmak.* 1894.

(2) Marassini. *Rivista di fisica.* Pavisa, 1907.

(3) Iarosky. Ueber die Veranderüngen in der Grosse und im Bau der Pankreaszellen bei eingen Arten der Inanition. *Virchow's Arch für. pat. anato. phys.*

(4) Lazarus. *Münch. medic. Woschenschriff,* 1907.

(5) Heiberg. — *Münch. medic. Wosch.* 1907.

(6) Tiberti. *La Sperimentale et arch. it. de Biol.,* 1909.

(7) Frugoni et Stradiotti. — *Lo Sperimentalla et Arch. it. de Biol.,* 1909.

ont recommencé les expériences sans pouvoir obtenir les mêmes résultats que lui, et ils lui reprochent, avec raison, semble-t-il, d'avoir comparé des coupes quelconques de pancréas sans tenir compte de l'inégalité de distribution des îlots et de la présence normale d'îlots géants en certaines régions.

Il semble donc que, sur cette question, l'accord ne soit pas encore fait parmi les expérimentateurs et qu'on ne puisse utiliser ces faits en faveur de la doctrine de la sécrétion interne.

# CHAPITRE III

## SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS ET DIABÈTE

Il nous paraît qu'à côté des données fournies par la physiologie, on est autorisé, en l'état actuel des observations, à utiliser, pour la démonstration du rôle endocrine des îlots, les constatations faites sur certains pancréas pathologiques. Mais alors que les données physiologiques se groupaient pour la plupart de façon univoque autour d'un fait fondamental (diabète mortel après pancréatectomie totale), nous ne retrouverons pas ici la même concordance dans nos observations.

Examinons d'abord minutieusement les faits en eux-mêmes pour essayer d'en tirer ensuite une conclusion synthétique.

Chronologiquement, les notions relatives à l'état du pancréas dans le diabète peuvent se grouper en trois périodes :
1° La première comprend les observations antérieures aux recherches systématiques de Lancereaux et de Baumel ; il s'agit presque toujours de faits isolés, véritables surprises d'autopsies ;

2° La seconde correspond à une phase doctrinale qu'on peut appeler phase d'incertitude ;

3° La dernière correspond aux travaux contemporains.

A) *Première période.* — La première mention d'une lésion pancréatique chez un diabétique est donnée dans le traité de Chopart sur les maladies du rein. Il s'agit de la présence de calculs dans les canaux pancréatiques d'un diabétique ; l'importance lui en paraît nulle, car Chopart pense que le diabète résulte d'une altération rénale.

Bright relate sans commentaires pathogéniques l'observation d'un diabétique à l'autopsie duquel on trouva une induration squirrheuse de la tête du pancréas.

Bouchardat apporta le premier des remarques qui méritent plus qu'une simple mention. Il soupçonne que ses altérations doivent avoir quelque rapport avec la glycosurie. Il n'a pas de matériaux nécropsiques, mais il essaie après Haller des pancréatectomies expérimentales ; il échoue, mais réussit toutefois à pratiquer la ligature du canal de Wirsung. Dans ce dernier cas, il trouve dans les urines du « sucre de fécule » et déclare : « A l'avenir, chez tous les glycosuriques que je soignerai, je surveillerai attentivement l'état du pancréas, et je conjure les praticiens qui verront des malades de cette affection de ne point perdre le vue le pancréas, qui joue le rôle principal dans la digestion des féculents ».

Ultérieurement il pratique des autopsies de diabétiques et est surpris de ne rencontrer aucune altération du pancréas ou de ses conduits ; il croit devoir, dans son traité du diabète (1875, page 162), faire certaines réserves sur le rapport causal entre les altérations du pancréas et le diabète.

Claude Bernard (1) ne paraît pas avoir émis des vues favorables à l'origine pancréatique de certaines glycosuries. Dans ses leçons sur le diabète et la glycosurie animale, il écrit, page 437 : « Il paraît donc évident, ainsi que l'expérience l'a d'ailleurs prouvée, que, chez les dabétiques, le foie n'a pas perdu ses fonctions ; il pèche, au contraire, par un fonctionnement trop actif et par une vitalité exubérante. Il ne s'agit pas ici d'un trouble imputable à une lésion anatomique qui empêche la fonction, il s'agit d'un trouble fonctionnel sur lequel l'inspection cadavérique ne saurait donner aucun éclaircissement. » Ainsi, dans le diabète, Claude Bernard (1) tendrait plutôt à incriminer un simple trouble fonctionnel.

(1) Claude Bernard. Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1845-46-51. Leçons de physiologie expérimentale, 1855, p. 418; leçons sur le diabète et la glycogénie animale, p. 437, 1877.

Frérichs (1), à propos de deux autopsies de diabétiques dans lequel le pancréas montra respectivement une dégénérescence graisseuse et un cancer de la tête avec un kyste Wirsungien, se déclare frappé de la fréquence des altérations du pancréas dans le diabète ; mais il ne se prononce pas sur le rapport de causalité. Von Recklinghausen (2) publie, peu de temps après, deux observations nettes de diabète en rapport avec des calculs pancréatiques ; ces deux cas paraissent très nets, au point de vue pathogénique. Silver (3), Harnack (4) observent l'évolution mortelle de deux diabètes développés chez des adultes jeunes et trouvent dans l'autopsie une infiltration graisseuse totale du pancréas. En 1875, Frison (5) relate un des premiers cas de glycosurie coïncidant avec une pancréatite suppurée et un ictère de rétention.

Il concluait que tout diabète pouvait être en rapport avec une altération soit anatomique, soit fonctionnelle du pancréas.

A partir de cette époque se succédèrent non seulement les observations, mais les études critiques. Signalons les cas de Sylver (6), atrophie d'un pancréas chez un diabétique de 19 ans ; de Brechemin (7) (calcul du pancréas), diabète ; de Ruhle (8), sclérose pancréatique, *idem* ; d'Israël (9) (diabète avec atrophie pancréatique, diabète avec hématome et nécrose pancréatique) ; de Nottea (10), dégénérescence grais-

(1) Frerichs. *Traité des maladies de foie.* Traduction française, Dumenil et Pellaget, Paris 1866.

(2) Von Recklinghausen. Trois cas de diabète sucré. *Arch. de Virchow.* Bd. 90, 1864.

(3) Silver. *Transactions of the Pathological, Society of London,* page 121, 1873.

(4) Harnach. *Arch. für. klin. Medicin.,* Bd. 13, p. 615-616, année 1874.

(5) Frison. *Marseille médical,* 1875.

(6) Sylver-Irving. — *Transact. of patholog. Society London,* page 27, 1878.

(7) Bréchemin. *Bulletin Société anatomique.* Paris, 1879.

(8) Ruhle. *Berliner klin. Wochenschrifft,* 1879.

(9) Israel. *Virchow Archiv.* Bd. 83, p. 181, 1881.

(10) Notta. *Union Médicale.* Paris, an. 1881.

seuse ; de Caplick (1) ; de Band et Windle (2), de Orths (3), de Ferraro (4) cinq observations) ; lésions anciennes, de Frérichs (5) (cinq observations).

En 1891, paraît un travail important de Lemoine et Lannois (6), avec trois observations pourvues d'examens histologiques. Ce travail mérite d'être retenu particulièrement et contient la première description, la sclérose inter et intra-acineuse.

Sandmeyer (7) trouve intact le pancréas d'un enfant diabétique de 9 ans.

Williamson (8) publie en 1892 deux cas de diabète pancréatique avec lésions variables (atrophie scléro-kystiques).

Eichhorst (9) publie un cas intéressant de névrite diabétique.

Le traité classique de Lecorché (10) sur le diabète consacre bien un paragraphe aux altérations du pancréas et reconnaît leur rapport avec certaines glycosuries ; mais il n'y a là ni éléments complets d'information, ni méthode critique générale.

B. — *Deuxième période.* — Avec Lancereaux et Baumel, l'histoire du diabète pancréatique sort de la période des constatations anatomiques isolées pour entrer dans celle des conceptions générales.

Lancereaux et son élève Lapierre mettent en évidence une forme particulière de diabète, « diabète maigre, remarquable par la brusquerie du début, la gravité des symptômes, la rapidité de l'évolution ». Il correspond anatomiquement à

(1) Caplich. *Inaugur. Dissertation*, 1882, Kiel.
(2) Band et Windle. — *Brit. Med. Journal*, 908-919, 1883.
(3) Orths. *Inaugur. Dissertation*. Bonn., 1883.
(4) Ferraro. *Archives italiennes de Biologie*, 1883-1884.
(5) Frerichs. *Traité sur le diabète*, 1885.
(6) Lemoine et Lannois. — *Archives de médecine expérimentale*, 1891.
(7) Sandmeyer. *Deutsche Archiv. für klin. Medecin*, 1892, p. 381.
(8) Williamson. *Brit. Med. Journal*, p. 93, n° 514 de l'Epitome, 1892; *Brit. Med. Journal*, n° 398, 1894.
(9) Eichhorst. *Virchow Archiv.* Band, 127, 1892.
(10) Lecorché. *Traite du diabète*, 1877.

des lésions diverses mais presque toujours atrophiques. Lapierre (1) rassemble dans sa thèse environ soixante cas d'altération de pancréas chez les diabétiques ; sur quinze observations complètes, il trouve : atrophie simple, 6 cas ; atrophie avec calculs, 6 cas ; tumeurs diverses, 3 cas. Ce sujet est développé de nouveau par Lancereaux (2) dans des travaux ultérieurs ; sa conception générale était la suivante : il reconnaît trois diabètes, le diabète nerveux, le diabète gras ou constitutionnel (lié ordinairement à la diathèse arthritique), et le diabète maigre ou pancréatisque.

Au professeur Baumel revient l'honneur d'avoir montré que la théorie de Lancereaux faisant du diabète maigre une maladie spéciale et prétendant que tout diabète peut être d'origine pancréatique, une maladie spéciale, était exclusive et inexacte. Le point de départ des données fournies par Baumel est une observation de calculs pancréatiques dans un cas de diabète maigre, à l'autopsie duquel il trouve un pancréas atrophié.

Hoppe-Seyler (3) étudie un pancréas diabétique qui lui présente une infiltration graisseuse totale.

B) *A cette période de l'histoire* de la pathologie du pancréas vont prendre place les travaux de Laguesse, qui développant ou vulgarisant des notions d'anatomie générale jusque-là incertaines, explique le caractère de précision plus grande des études anatomo-pathologiques.

Néanmoins, au point de vue de la localisation des lésions à l'îlot de Langerhans, cette période correspond toujours à une phase d'incertitude.

Fleiner (4) publie deux observations de lésions pancréatiques dont l'une est particulièrement intéressante. Il s'agit en effet d'un diabète gras terminé par du coma, à l'autopsie duquel on trouva une nécrose du pancréas avec petits abcès.

(1) Lapierre. *Thèse Paris*, 1879.

(2) Lancereaux. Nouveaux faits de diabète sucré avec altération du pancréas (*Bull. de l'Acad. de Médec.*, n° 19, 1888).

(3) Hoppe-Seyler *Deutsch. Archiv. für klin. Medecin.*, 1893, t. LII, page 171.

(4) Fleiner. *Berliner klin Wachenschrifft*, pp. 5 et 38, 1894.

Schabard (1) trouve à l'autopsie d'un diabétique de 22 ans les lésions suivantes :

Pigmentation cellulaire, dégénérescence vacuolaire et peut-être légère prolifération conjonctive.

Nous signalons enfin une observation isolée de Williamson (2), dans laquelle le pancréas présentait une simple lésion de sclérose.

Les observations et études de Von Hansemann offrent un intérêt plus général que toutes ces observations isolées. Cet auteur a cru, en effet, de l'examen d'un nombre de pancréas diabétiques, dégager un type anatomique particulier et défini. Le pancréas diabétique de Von Hansemann, de consistance molle, a une coloration foncée qui n'est point due à du pigment, mais résulte simplement de la turgescence de vaisseaux veineux. La glande offre une atrophie marquée, surtout dans le sens de l'épaisseur ; d'où l'aspect d'une languette aplatie. Histologiquement les éléments cellulaires n'offrent habituellement aucune lésion spéciale : pas de tuméfaction trouble, pas de dégénérescence graisseuse, pas de pigmentation. Le stroma conjonctif, au lieu de disparaître comme dans certains pancréas atrophiques, se montre abondant. On trouve en certains points des signes de prolifération, d'où la notion développée par Von Hansemann d'une inflammation interstitielle établissant une analogie avec certains petits reins atrophiques granuleux. Il ne s'agit donc pas d'une atrophie passive ; la différence est également nette avec la fibrose hypertrophique simple, qui ne montre jamais de lésions d'artérite, et avec le lipome. L'auteur allemand, dans son premier mémoire, n'apporte *aucune donnée* sur l'état des îlots ; il ne le mentionnera qu'en 1901, en revenant sur la question dans un nouveau travail.

C) Nous arrivons ainsi à *la troisième phase* des constata-

(1) Shabad *Zeitschrifft für klin. Medic., Bd* 23, 1894.

(2) Williamson. *Brit. Med. Journ.*, p. 93, n° 534 de l'Epitome, 1892; *Brit Med. Journal*, n° 398, 1894.

tions anatomo-cliniques : le rôle des îlots cesse d'être ignoré, et des opinions diverses sont émises sur la signification de leurs lésions. Une importance fondamentale revient aux faits observés par Opie (1). L'examen de seize sujets diabétiques et non diabétiques lui permet de décrire séparément une pancréatite chronique interlobulaire et une pancréatite chronique interstitielle ou inter-acineuse. Nous laissons de côté ici une autre forme étudiée par lui et mise à part sous le nom de pancréatite syphilitique congénitale.

*Pancréatite interlobulaire.* — Elle est remarquable par des agglomérations d'éléments lymphoïdes, plasmatiques ou éosinophiles, qui tendent à indiquer un processus inflammatoire en pleine activité ; la sclérose accentue la lobulation normale. Son évolution est lente ; les îlots lui résistent d'ailleurs longtemps et ne sont envahis que lorsque les acini ont été complètement détruits : cette forme de sclérose ne s'accompagne guère de diabète.

*Pancréatite chronique interstitielle* ou interacineuse : lésions irrégulièrement réparties, lobulation peu nette ou effacée, la prolifération du stroma est ici inconstante. Les îlots sont dissociés comme les acini par un tissu conjonctif qui les pénètre sous la forme de travées épaisses. Cette forme est nettement diabétique ; d'ailleurs les éléments épithéliaux de l'îlot sont souvent infiltrés de pigment ou de graisse.

Enfin, dans des cas où toute sclérose fait défaut, Opie (2) trouve dans les îlots une lésion localisée très intéressante qu'il considère comme une dégénérescence hyaline; ses caractères sont les suivants : taches claires, fortement éosinophiles, surtout abondantes dans la queue du pancréas ; des travées sinueuses de cette substance s'insinuent entre les cordons des cellules épithéliales atrophiées et les vestiges endothéliaux.

(1) Opie. Histology of the Islands of Langerhans of the pancreas. Pathological changes affecting the Islands of Langerhans of the pancreas.

(2) Opie. *Journal of experimentale Medicin.*, Bd 4 et 5, 1901.

Cette dégénérescence occupe ainsi tous les îlots, mais non pas uniquement les îlots. Elle constitue autour des vaisseaux des zones d'épaisseur variable. Opie croit pouvoir préciser, par une série de réactions colorantes, qu'il s'agit bien d'une substance pathologique appartenant au groupe de matières hyalines primitivement décrites par Recklinghausen. Il conclut formellement en faveur de la théorie insulaire du diabète.

Le mémoire de Weichselbaum et Stangl (1) étudie minutieusement le pancréas en dix-huit cas de diabète sucré. La plupart des malades étaient morts dans le coma. Les auteurs décrivent séparément les points suivants :

1° *Tissu conjonctif inter et intra-lobulaire.* — Transformé dans la moitié des cas en une masse graisseuse, il offre dans les autres de petits groupes de cellules adipeuses : rarement il y a prolifération interstitielle ;

2° *Vaisseaux.* — Les artères n'apparaissent sclérosées chez les individus âgés ;

3° *Îlots de Langerhans.* — Les auteurs les indiquent formellement comme diminués de nombre. Ayant fait sur ce point des recherches spéciales, ils trouvent que les pancréas cachectiques, syphilitiques ou cancéreux ne montrent jamais une diminution si marquée. En outre, les îlots respectés montrent des lésions variables : hémorragie, compression et déformation de l'îlot, atrophie du corps cellulaire, raréfaction du cytoplasme. L'atrophie des cellules au milieu d'un stroma élargi donne à l'îlot un aspect réticulé.

4° *Tissu exocrine.* — Weichselbaum et Stangl (2) retrouvent l'aspect clair et incolore du cytoplasme et insistent surtout sur la présence de nombreux grains paraissant indiquer une dégénérescence graisseuse.

En conclusion générale, les auteurs n'admettent pas la lésion inflammatoire à caractères spéciaux décrite par

(1) Stangl. *Wiener klin.* Wochenschr. 1901.
(2) Weichselbaum et Stangl. — *Wiener klin Wochenschrifft*, 1902.

Von Hansemann ; ils rejettent également les opinions de Lemoine et Lannois, Hoppe-Seyler, qui incriminaient surtout l'artérite. Dans un second mémoire, Weichselbaum et Sangl confirment leurs premiers résultats, mais précisent au point de vue cytologique les altérations de l'îlot. Ils les ramènent à trois groupes :

1° Atrophie simple : îlots petits, amincis, d'éléments épithéliaux serrés, à noyaux rapprochés ; aspect de leucocytes mononucléaires ;

2° Dégénérescence vacuolaire des cellules : apparition de points arrondis au niveau desquels le cytoplasme perd son caractère granuleux et son éosinophilie, confluence des vacuoles, disparition presque totale des filaments et des grains;

3° Sclérose intra et péri-insulaire : analogie d'aspect avec une glomérulo-néphrite, coques conjonctives parfois au centre de l'îlot, masses hyalines, dégénérescence calcaire. De ces trois lésions, la dernière, « véritable inflammation chronique indurative », paraît être la plus rare.

Beaucoup plus rarement les auteurs trouvent des hémorragies intra-insulaires ou la dégénérescence graisseuse. Dans la glande exocrine, les seules modifications bien nettes sont l'atrophie des acini et un début de pancréatite interstitielle aiguë ou chronique.

En 1901, Von Hansemann (1) reprend l'étude de ses trente-quatre cas. Voici ce qu'il indique au sujet des îlots : « Dans mes trente-quatre observations, les îlots ne manquèrent jamais. Dans quelques-uns, où le parenchyme était détruit par l'atrophie granuleuse avec polytarcie, les îlots étaient relativement peu nombreux ». Il ne trouve que dans six cas la pénétration des îlots par le tissu conjonctif hyalin, tel que l'avait décrit Opie, et même dans ces cas, certains îlots échappaient à la dégénérescence. C'est pourquoi il déclare : « Je crois que cela dépend d'un hasard si la prolifération conjonctive s'étend ou non dans les îlots ». Pour lui, dans l'atrophie

(1) Von Hanseman. *Verhandlungen der pathol. Gesellsch*, IV, 1901.

granuleuse du pancréas, qui caractérise le diabète, le tissu conjonctif inter et intra-lobulaire offre la même dégénérescence hyaline que le connectif des îlots ; et ce n'est que secondairement que l'épithélium est détruit : « Je n'ai rencontré, dit-il, aucun cas comparable à celui d'Opie, où les îlots seraient seuls modifiés avec intégrité du parenchyme. D'ailleurs, j'ai lieu de croire que dans le cas d'Opie l'intégrité du tissu conjonctif inter-acineux n'est pas aussi complète qu'il le décrit, car la figure 1 montre un développement conjonctif inter-acineux assez marqué ; je n'ai rien vu d'une dégénérescence hyaline des épithéliums. Max Herzog (1), dans son mémoire de 1902, étudie cinq cas de diabète, note la diminution du nombre des îlots, la dégénérescence graisseuse des acini et une sclérose intra-lobulaire. Un des faits étudiés par lui est remarquable ; il s'agit d'un pancréas diabétique dans lequel il a pratiqué plusieurs centaines de coupes sans pouvoir trouver un seul îlôt : « C'est à peine si dans la région de la queue, où les îlots sont normalement plus abondants, on trouve des petits blocs fibreux qui paraissent être des restes d'îlots ».

Le travail de Schmidt s'appuie sur l'étude d'un matériel considérable ; il étudie d'abord la morphologie normale des îlots, puis s'attache à l'interprétation histologique de vingt-trois cas de diabète. Cette série remarquable se distingue des faits jusqu'ici relatés parce qu'elle renferme un certain nombre de cas d'intégrité ou de lésions très minimes du pancréas

En effet, dans huit observations, le pancréas paraît absolument intact, et Schmidt (2) fait remarquer à ce propos qu'on ne peut guère continuer à voir dans le diabète un processus univoque. Au point de vue étiologique, dans sept cas, les altéraions étaient si peu marquées qu'elles n'ont pas dû réduire d'une façon appréciable la valeur physiologique du pancréas.

(1) Max-Herzog. — *Virchow's Archiv.* Bd. CLXVIII, 1902, p. 83.
(2) Schmidt. — *Munchener Medicin Wochenschrifft*, n° 2, 1902.

Au surplus, dans certains cas, Schmidt trouve seulement des caractères de pancréatite aiguë ou suraiguë, et il y verrait volontiers des lésions secondaires.

Ajoutons toutefois que deux des observations de Schmidt se rapportent à des lésions graves localisées aux îlots, analogues, par conséquent, à celles antérieurement décrites par Opie et Weichselbaum.

Dans les *Wirchows Archiv.* de la même année, Ssobolew publie un mémoire important dans lequel il étudie successivement les résultats de la ligature des canaux, les greffes pancréatiques, les états expérimentaux d'hypersécrétion, l'embryologie normale, et surtout l'anatomie pathologique de trois pancréas porteurs de lésions, dont 15 diabétiques et 17 non diabétiques : dans les pancréas non diabétiques, Ssobolew (1) observe la persistance des îlots, il insiste sur l'ensemble de leurs caractères, qui doit les faire considérer comme doués d'une résistance spéciale, beaucoup plus marquée que celle du parenchyme sécréteur.

Des quinze pancréas diabétiques, six correspondent à des formes graves de diabète maigre, les modifications des îlots sont variables : dans deux cas, ils lui ont paru intacts ; dans neuf cas, leur nombre est considérablement diminué ; dans quatre, ils ont totalement disparu.

Certains des îlots, dans les cas avec persistance, montrent des phénomènes de pycnose vacuolisation et chromatolyse dans les noyaux. Ssobolew (2) conclut que, dans les pancréas des diabétiques, les îlots sont les éléments les moins résistants.

Le mémoire de Wright et Joslin (3) paraît correspondre à des cas moins caractéristiques que les précédents ; sur neuf pancréas de diabétiques, ils mentionnent dans deux cas la dégénérescence hyaline d'Opie, en insistant sur la prove-

(1) Isobolew. *Wirchow's Archiv.* Bd. CLXVIII, page 91, 1902.
(2) Idem. *Centralblatt für allg. Pathol.* Bd. II, 1900.
(3) Wright et Joslin. — *Journal of medical Réscarch* 1901. Vol VI, n° 2.

nance épithéliale du tissu hyalin. Dans les autres cas, ils ne trouvent pas de lésions constantes et définies ; les coupes montrent des exsudats de fibrine et de leucocytes dans les cloisons conjonctives, une pigmentation jaunâtre diffuse, mais les îlots ne sont pas atteints et les acini paraissent intacts. La thèse de Gentès (1) ne comporte au point de vue anatomo-pathologique qu'un seul cas de diabète ; le professeur de Bordeaux décrit une sclérose péri-canaliculaire avec maintien du nombre, mais lésions assez profondes des îlots.

En 1904, le professeur Lancereaux donne quatre observations de pancréas diabétiques avec examen histologique dû à Laguesse. Voici le résumé des auteurs : « Les lésions portent toutes sur le tissu conjonctif, mais les acini ne sont pas toujours également altérés ; dans quelques cas même, ils conservent par places une apparence d'intégrité parfaite, ce qui tend à prouver que la destruction des éléments n'est pas la condition indispensable du diabète pancréatique. Les follicules ou îlots de Langerhans, au contraire, sont : ou totalement détruits ou gravement lésés.

Thoinot et Delamare (2) ont étudié, dans leur article et dans la thèse de leur élève Mollaret (3), cinq cas, dont trois de diabète gras, un de diabète maigre et un de diabète bronzé ; leurs résultats sont les suivants : diabète maigre : diminution du nombre des îlots, sclérose péri-canaliculaire ; diabète bronzé : lésions épithéliales des îlots (nécrose et pigmentation, avec diminution du nombre. Dans les diabètes gras, en dehors d'une sclérose périlobulaire avec adipose, la plupart des îlots paraissent sains.

Le travail considérable de Sauerbeck comprend plusieurs parties. Il donne en premier lieu une revue générale détaillée des travaux antérieurs, il précise ensuite la distribution et le nombre des îlots de Langerhans, et cette énumération métho-

(1) Gentès. *Thèse Bordeaux*, 1901, n° 49.
(2) Thoinot et Delamare. — *Presse médicale*, 1904.
(3) Mollaret. *Thèse Paris*, 1904.

dique offre un intérêt préliminaire considérable. « Au point de vue du nombre des îlots, dit-il, il est à remarquer que les différences entre deux glandes normales sont parfois plus considérables qu'entre une glande normale et une glande pathologique. » Il étudie ensuite 47 pancréas diabétiques ; trois d'entre eux ne montrent aucune altération, sauf peut-être une légère atrophie ; dans deux cas il existait de la lipomatose. Les onze pancréas lésés offraient de la lipomatose et un épaississement du stroma conjonctif. Mais l'auteur (1) n'admet pas une pancréatite interstitielle représentant un processus spécial (Von Hansemann) ; il ne croit pas non plus qu'on puisse opposer une sclérose diabétique inter-acineuse à la sclérose interlobulaire non diabétique. En ce qui concerne les îlots, il a constaté la diminution de leur nombre, mais jamais leur disparition totale, notée par Herzog et Ssobolew.

A noter que, dans une de ses observations (obs. III), les îlots normaux étaient très rares, et ceux qui persistaient étaient profondément lésés (pycnose nucléaire). Sauerbeck (1) conclut qu'il y a généralement lésion simultanée et parallèle des acini et des îlots ; c'est pourquoi la théorie insulaire « ne paraît pas démontrée d'une manière aussi absolue qu'elle le semblait, à la suite des publications d'Opie ; mais elle n'est pas en somme en contradiction avec l'ensemble des observations ».

En 1903, Guttmann (2) étudie trois pancréas diabétiques ; il note une atrophie constante mais variable du pancréas ; les îlots ne montrent aucune lésion apparente, c'est pourquoi il conclut, avec Hansemann, contrairement à Herzog, qu'il peut exister un diabète pancréatique sans lésions insulaires.

Karakascheff a publié en 1904 onze cas de diabète ; dans tous, les îlots paraissent conservés : pas de sclérose, pas de

(1) Sauerbeck *Archiv. Virchow*, supplément, 1904; *Ergebnisse der allgmeein, Pathol. und. Pathol.*, 538, Bd. XV, 1904.
(2) Guttmann. *Virchow Archiv.* Bd. 143, p. 111, 1896.

dégénérescence hyaline, contrairement à certaines conclusions antérieures ; bien plus, ils paraissent augmentés de volume et en voie de prolifération. L'auteur met en évidence une lésion spéciale consistant en la fragmentation des îlots et leur disparition sous forme de petits amas qui représentent en réalité des acini néoformés.

« D'après mes recherches, dit KARAKASCHEFF, je suis d'avis » que les îlots de LANGERHANS ne sont pas seuls en relation » directe avec le diabète, mais que le parenchyme tout entier » doit être mis en cause et que c'est sa destruction qui occa- » sionne la maladie. Ceci s'accorde avec les données d'HAN- » SEMANN et d'HERXHEIMER, qui, dans les deux tiers de leurs » cas, ont trouvé les îlots normaux.

» La prolifération des îlots ainsi que leur morcellement » fragmentaire ne peuvent s'expliquer qu'en admettant que » ce processus résulte d'une néoformation de l'acinus, que l'on » serait en droit de considérer comme une néoformation de » suppléance. Cette transformation des îlots et cette néofor- » mation d'acini se rencontre partout où le parenchyme glan- » dulaire a été détruit. Ceci est parfaitement d'accord avec ce » que nous savons de la manière de se comporter des îlots » au cours du développement de la glande. Il est peu proba- » ble que les îlots aient une relation quelconque avec le méta- » bolisme des hydrates de carbone. Il est bien plus proba- » ble que les lésions de la totalité du parenchyme se trou- » vent en relation avec le diabète. Les agents pathologiques » généraux peuvent frapper simultanément les acini et les » îlots, qui, eux, doivent être considérés comme les parties » les plus résistantes. Les acini sont détruits ou fonctionnelle- » ment lésés. Les îlots, au contraire, plus résistants, peuvent » produire des acini nouveaux qui, à leur tour, sont appelés » à subir la dégénération et peuvent ainsi servir à la recons- » truction de la glande.

» C'est pour cela, dit KARAKASCHEFF, que le diabète peut » manquer dans tous les cas où les altérations portent uni-

» quement sur les acini, par exemple dans la ligature du » canal pancréatique, tandis que les îlots sont épargnés et » restent ainsi aptes à régénérer du parenchyme glandulaire » normal. »

Nous arrivons maintenant aux données d'observations et d'étude critique apportées par l'école de Lille. Depuis 1902, le professeur Laguesse avait déjà fait remarquer qu'il ne fallait pas se borner à la recherche de la sclérose et de la dégénérescence hyaline des îlots pour établir leur rôle pathogénique. « Puisque les îlots, disait-il, proviennent des acini, il est probable que, parfois, cette transformation est gênée, arrêtée même, et nous croyons avoir aperçu des indices de cette gêne dans deux cas ».

Curtis et Gellé (1), orientant leurs recherches sur la voie indiquée par Laguesse, montraient la valeur considérable de la doctrine du balancement et de la variabilité de l'îlot pour l'interprétation des lésions. Si on admet, disent ces auteurs dans leur première note, ce point de vue critique, « les observations du diabète pancréatique à lésions dominantes du parenchyme cessent dès lors d'être en contradiction avec les données de l'histologie normale. Si le parenchyme est la source où l'organe puise sans cesse les éléments destinés à édifier son tissu endocrine, il n'est pas étonnant de voir des altérations limitées aux acini engendrer à leur tour le diabète. Que dans un pancréas diabétique les îlots persistent, peu lésés et en nombre parfois normal, cette anomalie s'explique si ces îlots ont épuisé leur activité fonctionnelle et, si, d'autre part, des lésions profondes du parenchyme arrê-

(1) Curtis et Gellé. — *Société de médecine du Nord*, 25 octobre 1907 ; *Congrès de médecine de Paris*, octobre 1907 ; *Echo médic. du Nord*, 17 novembre 1907. — Gellé. *Thèse médicale*. Lille 1905. — Gellé. *Echo médical du Nord*, 1906, p. 111 ; *ournJal de physio. et de pathologie*, juillet 1908 ; *Association franç. pour l'avanc. des sciences*. Lille, août 1909 ; *Congrès int. de méd. de Budapest*, sect. d'Anat., 1909. — Gellé et Watzold. *C. R. du Congrès fr. de Liège*, 1905. — Gellé et Pélissier. *Echo médical du Nord*, 23 août 1908. — Gellé et Leclercq. *Echo médical du Nord*, 1er novembre 1908.

tent le mouvement de rénovation du tissu endocrine. Cet arrêt se traduit par l'apparition d'un grand nombre de formes de transition acino-insulaires ou insulo-aciniques. Ayant pu étudier depuis lors huit pancréas diabétiques et un nombre égal de pancréatites simples, ils ont pu caractériser les premiers par l'ensemble des lésions suivantes. Il existe, [Curtis et Gellé (1) (1907)], un type de pancréas qu'on peut appeler diabétique et qui a pour caractères :

1° La sclérose fine inter et intra-acinique, partant, soit des vaisseaux, soit des canalicules ;

2° Une lésion primitive des îlots : sclérose, hémorragie dégénérescence hyaline, etc. ;

3° Une raréfaction du nombre des îlots ;

4° Une surabondance très marquée de formes de transition, déconstructions et reconstitutions de Lagueste, que nous avons appelées formes acino-insulaires ou insulo-aciniques :

5° Une prédominance très marquée, quelquefois même exclusive des formes insulo-aciniques. »

Chacune de ces diverses lésions peut prédominer ; s'il s'agit d'une sclérose purement vasculaire, elle intéressera primitivement les îlots ; lorsque, au contraire, elle résulte de lésions infectieuses chroniques des voies d'excrétion (sclérose canaliculaire ascendante), les îlots ne seront lésés que secondairement.

Ainsi, le diabète pancréatique peut être :

*a*) Vasculaire :

Par lésion primitive des îlots (cas rares d'intégrité du parenchyme avec lésion des îlots) ;

*b*) Canaliculaire :

Par lésion primitive du parenchyme, ayant pour conséquence : un arrêt de rénovation de tissu endocrine, diabète par agénésie des îlots, un envahissement secondaire des îlots, diabète insulaire secondaire.

Complétant leurs vues doctrinales, Curtis et Gellé se sont attachés à montrer depuis cette époque que les diabètes

avec lésions scléreuses d'origine vasculaire correspondent au syndrome diabète maigre, alors que les diabètes avec altérations d'origine canaliculaire seraient plutôt des diabètes gras. Le second serait de beaucoup le plus nombreux ; les lésions des îlots y sont peu marquées, alors que le parenchyme est plus altéré, mais la caractéristique serait le nombre considérable des formes dites de retour (*Reconstitution des acini par les îlots*).

Ces formes, qui paraissent manifestement, d'après le texte et les figures, correspondent aux îlots décrits comme proliférés par Karakascheff, y constituent parfois exclusivement certaines zones du pancréas diabétique. Il y a donc là des sortes de pseudo-lobules d'origine insulaire ou d'insulo-lobules), dont les éléments épithéliaux tendent à reconstituer l'acinus et paraissent même en certains points prêts à s'orienter à nouveau autour d'un endothélium Langerhansien. Cette préoccupation de mettre en évidence des tendances évolutives caractérise la doctrine de Curtis et Gellé ; on est frappé, en effet, de voir que, jusqu'à eux, les anatomo-pathologistes, en particulier les auteurs allemands, ont étudié avec minutie des points d'ordre tout particulier, telles que l'origine et la nature des zones de dégénérescence hyaline, à l'aide d'arguments techniques de valeur variable, négligeant au contraire l'étude des cycles de transformation mis en évidence par Laguesse. La présence de ces formes dites de retour est d'ailleurs utile au point de vue du diagnostic anatomo-pathologique pour distinguer les pancréatites diabétiques canaliculaires d'avec les pancréatites non diabétiques à lésions également canaliculaires, résultant d'une obstruction ou d'une compression du conduit pancréatique. En effet, ces dernières paraissent, de même que la ligature expérimentale des canaux, donner lieu à une multiplication des canaux suivie d'une néoformation d'îlots, c'est-à-dire de formes de déconstruction acino-insulaires (forme d'aller).

Tels sont les faits logiquement enchaînés les uns aux

autres qui paraissent acquis par les recherches de Curtis et de Gellé.

Grâce à l'impulsion nouvelle qu'ils ont donnée, les auteurs primitivement rebelles à la doctrine du balancement paraissent actuellement s'y rallier d'une façon plus ou moins implicite ; c'est ce que Laguesse vient de faire remarquer récemment à propos des recherches d'Herxheimer. Cet auteur, dans ses recherches primitives (1903), avait développé la théorie parenchymateuse du diabète en l'appuyant en particulier sur des arguments liés à l'invariabilité des îlots ; or, dans un second mémoire (1906 (1), après avoir repris l'étude de cinq cas de diabète, en les comparant à des pancréatites non diabétiques, il est amené à reconnaître comme très vraisemblable la reconstitution des acini aux dépens de l'îlot ; mais comme le parenchyme offre des altérations constantes, alors que les îlots lui paraissent peu lésés et sûrement augmentés de nombre, il ne croit pas devoir adopter la théorie insulaire du diabète ; il pense simplement que les acini tendent à revêtir le type d'îlot pour échapper à une destruction totale et se reconstituer ultérieurement. En résumé, il semble bien qu'il ait méconnu les formes de retour insulo-acineuses en les confondant avec les formes acino-insulaires.

D'autres travaux plus récents encore acceptent la doctrine du balancement (dans sa première partie seulement). Ainsi, Mac Callum (2) trouve dans le pancréas diabétique d'un enfant de 10 ans un accroissement de volume des îlots en continuité manifeste avec les acini. Il admet donc la transformation de l'acinus en îlot.

Frœnkel (3) développe une conclusion à peu près analogue. Enfin, un nouveau mémoire de Karakascheff (4) insiste

(1) Herxheimer. *Virchow's Archiv.* Bd 183, 1906, p. 228 à 231.

(2) Mac Callum. *Americ Journ. of the med. Science,* 1907.

(3) Frœnkel. *Wurtburg. Abhant. a. d. Gesamtgeb., d. prate Med.* 1908.

(4) Karakascheff. *Deutches Arch. für klin. Medizin.* Bd. LXXXVII, 1906.

sur la néoformation des acini aux dépens d'îlots dans le diabète ; le professeur Marchand confirme l'interprétation de son élève.

Enfin, plus récemment encore, Herxheimer (1) insiste sur ses conclusions antérieures et croit devoir leur donner une confirmation d'anatomie générale en réalisant la ligature des canaux pancréatiques chez le poulet. Il obtient la persistance des îlots et surtout leur multiplication aux dépens des acini pancréatiques.

Il est assez curieux de voir des anatomo-pathologistes arriver, par l'étude du pancréas diabétique, à des conclusions que les recherches antérieures de Laguesse et de Gontier de la Roche avaient déjà établies sûrement et depuis longtemps.

Il résulte de ce long exposé que les interprétations proposées pour les lésions du pancréas diabétique sont multiples et divergentes et qu'elles ont suivi les fluctuations des histologistes sur l'anatomie générale du pancréas.

Nous devons simplement nous demander, laissant de côté toute interprétation pathogénique, si on peut en tirer des arguments positifs en faveur du rôle des îlots dans la régularisation des sucres de l'organisme.

Pour que notre réponse à cette question fût autorisée, il faudrait évidemment que nous ayions eu des éléments personnels d'appréciation et surtout la compétence nécessaire pour une étude critique ; or, nous avons déjà indiqué que notre modeste travail était d'ordre purement documentaire ; toutefois, et même en tenant dans ses dernières limites, nous croyons qu'on peut provisoirement tirer de la comparaison impartiale des faits, les propositions suivantes :

1° Il faut, pensons-nous, accorder une valeur décisive aux cas où le pancréas diabétique montre des lésions exclusivement localisées aux îlots, car ces faits ont la valeur d'une véritable expérimentation ; tels sont les cas particulièrement

(1) Herxheimer. *Deutsch. pathol. Gesellsch, in Centralblatt. für allg. Pathol.*, 1909.

typiques d'Opie, de Mac Herzog, etc., où des lésions épithéliales purement dégénératives paraissent régir primitivement le syndrome.

Lorsque de tels faits seront assez nombreux pour pouvoir être étudiés par le même auteur et groupés en séries, leur valeur, déjà considérable pour nous, les mettra alors à l'abri de toute objection ; cette méthode d'appréciation ne saurait être particulière au sujet qui nous occupe, mais il semble bien que, dans la pathologie si complexe des organes endocrines, une observation positive et complète doit l'emporter provisoirement sur toute une série de cas négatifs ou douteux.

2° En dehors de ces cas, le pancréas des diabétiques nous paraît démontrer d'une façon positive une lésion du cycle acino-insulaire. La seule objection qui paraît sérieuse, au moins en apparence, est celle qui résulte des cas de pancréas intacts à l'autopsie, de diabétiques; nous croyons devoir indiquer ici les deux raisons suivantes pour lesquelles elle n'est pas capitale :

*a*) Beaucoup de ces observations, où la glande exocrine comme la glande endocrine sont qualifiées d'intactes, n'offrent pas de garanties histologiques suffisantes ;

*b*) Serait-il prouvé que, très souvent, comme il paraît l'être dans certains cas, le pancréas soit absolument intact, ces faits tendraient simplement à montrer que d'autres organes ou glandes endocrines peuvent jouer un rôle dans l'état morbide qui nous occupe, mais nullement que le pancréas doit en être toujours exclu.

Nous reconnaissons que toute une série d'observations anatomo-cliniques sont favorables à l'hypothèse de diabètes non pancréatiques (diabète hypophysaire, surrénal, thyroïdien) ; cela confirme simplement l'importance de la notion de synergie ou de suppléance dans la pathologie des glandes endocrines. Nous ne croyons pas devoir rapporter, dans le cadre de cette courte revue, l'étude critique de ces

lésions d'organes endocrines divers ayant coïncidé avec des glycosuries ; nous essayerons simplement, en raison des documents expérimentaux accumulés sur la question, et de son rapport tout spécial avec le sujet qui nous occupe, de mettre au point la question de la glycosurie adrénalinique.

## GLYCOSURIE ADRÉNALINIQUE

La notion en est due à Blum (1), qui démontra que l'injection d'une forte dose d'extrait aqueux de C. surrénales détermine une glycosurie de 24 à 48 heures, avec 4 % de glucose au maximum ; ce fait fondamental a été démontré par Zuelzer (2), Lépine et Boulud (3), Herter et Wakemann (4), et a fait l'objet d'un travail complet de Galdi (5).

Cette glycosurie est constante à la suite des injections hypodermiques, intra-veineuses, intra-péritonéales ; elle est au contraire inconstante à la suite d'ingestion par voie buccale d'extraits surrénaux.

Cliniquement, chez l'homme, des faits analogues ont été constatés consécutivement à des injections d'extraits surrénaux ou d'adréaline (Andérodias) (6), De Grégorio (7), Molon (8), Murri (9).

(1) Blum. Ueber Nebennierendiabetes (*Deutsches Archiv. für klinischen Medicin*, 1901, LXXI, page 146). Il n'a pas réussi avec l'injection d'extrait, ou de capsules en nature. L'injection intra-veineuse produit plus sûrement la glycosurie. Dans un travail postérieur (*Pflueger's Arch.*, 1902, XC, p. 617), Blum dit que chez le chien à l'inanition, l'injection d'extrait surrénal n'est suivie de glycosurie que si l'on injecte de l'huile sous la peau.

(2) Zuelzer. G. Zur Frage des Nebennierendiabetes (*Berliner klin. Wochenschrifft*, p. 1209, 1901, 2 décembre). Voir aussi : Metzcer (*Münchener med. Wochench.*, 1902, p. 478, 25 mars) ; *Berliner klinische Wochench.*, 1903.

(3) Lépine et Boulud. — *C. R. de l'Académie des sciences*, 12 janv. 1903.

(4) Herter-Wakmann. *American Journal of medical sciences*

(5) Galdi. *Il Tommasi*, 1907.

(6) Andérodias. *Journal de médecine de Bordeaux*, 1900.

(7) De Grègorio. *Société lancijienne des hôpitaux de Rome*, 1908.

(8) Molon. *Gazzeta degli ospedali*, 1907.

(9) Murri. *Leçons cliniques*. Milan, 1908.

La dose nécessaire varie d'ailleurs suivant les animaux.

*Par voie hypodermique.* — En général, 1/2 à 1 milligramme d'adrénaline pour 1 kilogramme d'animal donne une glycosurie qui débute après quelques heures et dure 1 à 2 jours, atteignant 4 à 6 % (Gatin-Gruzenska).

Chez le chien, les doses doivent être plus fortes que chez le lapin.

*Par voie intra-veineuse ou intra-péritonéale*, la glycosurie est plus précoce et plus intense.

Straub (1) a cru pouvoir établir un rapport entre l'augmentation de pression et l'intensité de la glycosurie, et il conclut que toutes les deux proviennent du système nerveux sympathique.

Chaque répétition d'injection entraîne une nouvelle glycosurie ; néanmoins, à la longue, certains auteurs Baron (2), Pende (3), ont noté une tendance à la diminution par l'accoutumance. Rappelons à ce propos que Bouchard et Claude ont noté depuis longtemps l'accoutumance de l'organisme à l'adrénaline. La glycosurie s'accompagne d'hyperglycémie, mais celle-ci ne suivrait pas, selon Bierry et Gatin-Gruzenska, une courbe parallèle à celle de la glycosurie.

D'après Foa et Gatin-Gruzenska, il y aurait parallélisme relatif entre le degré d'acidité du sang et celui de l'urine ; durant la glycosurie adrénalinique, le sucre apparaît dans les urines, l'acidité augmente légèrement dans le sang, puis revient à la normale ; mais dans l'urine, l'acidité continue à augmenter, ce qui tendrait à indiquer un passage des produits acides du sang dans l'urine.

Loeper et Crouzon (4) crurent prouver que la fonction amylogénique du foie est augmentée à la suite de la glycosurie adrénalinique et que le foie est plus riche en glycogène que normalement.

(1) Straub. *Mancher Mediz. Wochenschrifft*, 1909.

(2) Baron. *Wratschelnaja Gazeta*, 1906.

(3) Pende. *Patalogia dei capsule Soprarenali*, et *organi parasimpatici*, 1909, Milan.

(4) Lœper et Crouzon. — *Arch. de Médec. expérimentale*, 1904.

Au contraire, Doyon et Kareff (1), une demi-heure après l'injection de 1 centigramme d'adrénaline dans la veine mésaraïque d'un chien de 16 kilog., préventivement soumis au jeûne pendant vingt-quatre heures ou quarante-huit heures, trouvent le glycogène raréfié.

Noël Paton (2), Gatin-Gruzenska ont confirmé ce dernier fait ; cette dernière a vu sur un lapin, qu'après un jour de jeûne, une injection d'arénaline de 1 milligramme en solution au 2/1.000e par kilogr. d'animal, si on sacrifie le lapin trente à quarante heures après, entraîne une disparition du glycogène hépatique et musculaire, ce qui tendrait à montrer que l'adrénaline transforme le glycogène en glucose.

Quel est le mécanisme de cette transformation ? S'agit-il d'une action directe ou au contraire indirecte par action inhibitrice sur le pancréas ?

Lépine et Boulud (3) ont vu que quelques heures après l'injection d'adrénaline, le pouvoir glycolytique du sang diminue.

Herter (4) et Wakemann ont montré que si, après ouverture de l'abdomen, on masse pendant quelques minutes les capsules surrénales, on produit une légère glycosurie qui serait due à l'entrée d'adrénaline dans le sang.

Si, chez le chien, on badigeonne la surface du pancréas avec un ou deux centimètres cubes d'une solution d'adrénaline au millième, on détermine, au bout d'une demi-heure, une glycosurie notable. Le badigeonnage des autres organes abdominaux étant, en général, infructueux, Herter a

(1) Doyon et Kareff. — *Société de Biologie*, 1905.

(2) Noël Paton et Drummond. — *Biochem Centr.*, 1904., II, p. 739.

(3) Lépine et Boulud. — *Académie des sciences*, 1903.

(4) Herter. (*Med. News*, epql, 25 oct.). Herter a constaté que si, au lieu de badigeonner le pancréas on fait, avec la même quantité d'adrénaline, une injection interstitielle dans cet organe (en un ou plusieurs points), la glycosurie est beaucoup moindre. D'autre part, le badigeonnage du pancréas avec des substances qui, injectées sous la peau seraient inefficaces, est suivie de glycosurie. Il agit donc surtout par action réflexe.

pensé que l'adrénaline, même quand elle est injectée dans une veine, ne produit une glycosurie que parce qu'elle agit sur le pancréas.

Underhill (1) pense que l'excitation que cause le badigeonnage de la séreuse pancréatique produit de l'hyperglycémie *par l'intermédiaire* du centre respiratoire.

Pour Lépine, Bierry et Gatin-Gruzenska, la glycosurie adrénalinique ne vient pas modifier celle déjà créée par la dépancréatisation.

Vélich a trouvé que la glycosurie dépend du contenu en glycogène du foie et ne dépend pas du pancréas.

Pellegrino (2) cherche l'origine de la glycosurie adrénalinique dans les troubles des réserves musculaires. C'est surtout Zuelzer qui a apporté une contribution intéressante à cette discussion en développant l'idée d'un antagonisme fonctionnel entre l'adrénaline et la sécrétion interne du pancréas au point de vue de la transformation du glycogène en glucose. L'adrénaline, dit-il, mobiliserait le sucre des organes de réserve (foie, muscles et autres tissus), alors que la sécrétion interne du pancréas s'opposerait à cette transformation.

L'ablation du pancréas déterminerait ainsi la glycosurie de ce fait que la sécrétion surrénale n'est plus contrebalancée, de sorte que le diabète dit pancréatique est un diabète surrénal. « *Ein negativer pancreas diabete und ein positiver nebennierendiabete.* »

Il apporte à l'appui de son opinion les arguments suivants : il a pu empêcher la glycosurie adrénalinique en injectant préventivement un extrait pancréatique préparé suivant une technique spéciale.

En outre, chez deux chiens, après avoir préalablement extirpé le pancréas, il lie les veines surrénales, et dans ces conditions n'obtient aucune glycosurie ; ces animaux survivent vingt-quatre et quarante-huit heures ; or, on sait que la

(1) Underhill. *American Journal of physiology*, 1905.

(2) Pellegrino. *Il Tommasi*, Naples, 1907-08.

glycosurie survient en pareil cas six ou huit heures après l'extirpation.

A. Frouin et A. Mayer ont apporté des faits confirmatifs : chez deux chiens, à intervalle uniforme de vingt jours, ils enlèvent une capsule et les deux tiers de l'autre ; un mois après la dernière intervention ils pratiquent une pancréatectomie en deux temps (intervalle de deux mois). Les deux chiens ont survécu, l'un seize jours, l'autre vingt-cinq jours à la pancréatectomie totale, présentant à la veille de la mort une paralysie du train postérieur assez analogue à celle que l'on observe au cours de certaines insuffisances surrénales.

Mayer s'est livré d'autre part à des recherches nouvelles. Il a vu que la piqûre du quatrième ventricule chez le lapin et chez le chien n'entraîne plus la glycosurie lorsque l'on a préalablement extirpé les capsules surrénales ; il semblerait ainsi que la piqûre a pour effet analogue d'inhiber la sécrétion interne du pancréas en permettant à l'extrait surrénal d'immobiliser le sucre. Il existerait donc au bulbe un centre de sécrétion surrénale communiquant avec ces dernières par les splanchniques.

En effet, si on les résèque, la piqûre ne produit plus de glycosurie (Eckhardt et Kaufmann).

Biedl et Offer ont montré qu'en empêchant la lymphe du canal thoracique d'entrer dans la circulation, soit chez l'animal à jeun, soit chez un animal alimenté d'hydrates de carbone, on obtient une glycosurie, et qu'en injectant un mélange de lymphe et d'adrénaline chez le lapin, la glycosurie n'a plus lieu.

Biedl pense que la lymphe contient ainsi la substance sécrétée par le pancréas et agit comme antagoniste de l'adrénaline.

La glycosurie adrénalinique doit-elle être considérée comme un phénomène toxique ou comme une action physiologique de l'adrénaline sur les échanges organiques ? Zuelzer s'est attaché également à l'étude de ce point.

Seegen avait déjà vu que si on lie la veine cave au-dessus des veines rénales, de façon à isoler le sang des veines sus-hépatiques, on entraîne l'hyperglycémie. Zuelzer, pensant que cette hyperglycémie dérivait du fait que le sang surrénal, mêlé à une moindre quantité de sang, agissait en solution plus concentrée pour mobiliser le glucose, est parvenu à lier la veine cave au-dessus et non au-dessous de l'embouchure des veines surrénales. Dans ce dernier cas, l'hyperglycémie ne s'est plus produite, d'où, à nouveau, conclusion que l'adrénaline versée dans la circulation générale produit la transformation du glycogène en glucose.

De même, l'auteur a vu qu'après ligature de la veine cave, la pression artérielle baisse brusquement si la ligature est posée au-dessus des vaisseaux surrénaux ; si, au contraire, elle est posée au-dessous, la pression sanguine ne se modifie pas durant plusieurs heures

Ces faits étaient déjà connus, mais Zuelzer a cru pouvoir en conclure qu'il y a un rapport entre l'action hypertensive et la mobilisation du sucre. L'adrénaline appartiendrait ainsi au groupe de substances appelées *hormones* par Starling, et qui, n'entrant point dans l'architecture cellulaire, servent simplement à stimuler la fonction.

Tels sont les faits successivement apportés par Zuelzer. Ghedini et Frugoni (1) ont confirmé cet antagonisme entre les extraits pancréatiques et l'adrénaline. Frugoni, en particulier, a trouvé que l'extrait pancréatique peut empêcher la glycosurie, chez le chien ou le lapin, si on l'injecte au préalable dans le péritoine ; en outre, il a vu que l'extrait pancréatique peut modifier profondément *in vitro*, au bout de dix à quatorze heures, les caractères biologiques et chimiques de l'adrénaline, fait vu antérieurement par Glassner et Pick. Toutefois, le même résultat est susceptible d'être obtenu à l'aide d'une solution de carbonate de soude de concentration

(1) Ghedini et Frugoni. — *Berliner klisnische Wochenschrifft*, 1908.

égale à celle contenue dans le suc pancréatique ; c'est pourquoi on peut se demander si le suc pancréatique n'agirait pas tout simplement par son alcalinité.

D'autre part, les recherches récentes de Comessati tendent à révoquer en doute un tel antagonisme entre l'adrénaline et l'extrait pancréatique. Enfin, Ehrmann a montré que des substances très diverses étaient susceptibles d'empêcher la glycosurie adrénalinique. Telles sont, par exemple, la muscarine, la pilocarpine, l'hydrate de chloral, voire même la simple solution de chlorure de sodium (Tomaczewski).

La conclusion générale que nous tirerons de ces faits successivement exposés est que l'antagonisme entre les capsules surrénales et les îlots endocrines, au point de vue du cycle des matières sucrées, n'est pas encore démontrée d'une façon absolument nette, bien qu'il paraisse vraisemblable. Peut-être y aurait-il lieu de rechercher systématiquement, dans tous les cas de diabète, avec autopsie, l'état des capsules surrénales, et d'une façon plus précise les altérations respectives du cortex et de la médullaire. Nous n'avons trouvé sur ce point que des observations éparses, dépourvues de détails ou de garanties, et que nous ne croyons pas devoir mentionner.

## RÉSUMÉ PATHOGÉNIQUE

La comparaison de documents anatomo-cliniques appelle inévitablement une étude pathogénique ; nous croyons devoir la faire très brève, car les interprétations ne survivent jamais aux faits d'observations qui les suscitèrent ; l'on peut penser d'ailleurs avec certitude que l'histo-physiologie expérimentale d'une part, l'histo-pathologie de l'autre, apporteront de nouveaux éléments d'interprétation dans les rapports du diabète avec les îlots de Langerhans.

De tout ce que nous avons vu précédemment, il résulte que, manifestement, le pancréas exerce, par la sécrétion de ses

îlots, une influence particulière sur les échanges hydrocarbonés. On doit rejeter, sans s'y arrêter, l'hypothèse d'après laquelle les îlots auront pour rôle de détruire une substance nuisible dont l'accumulation dans l'organisme entraînerait l'intoxication du diabète. Admettant, au contraire, que le produit de sécrétion est une substance nécessaire à la transformation des matériaux sucrés dans l'organisme, nous nous trouvons en présence de deux hypothèses depuis longtemps formulées.

1° *Hypothèse de Chauveau et Kauffmann.* — Elle suppose que la sécrétion interne du pancréas agit sur le foie pour modérer la formation du sucre, l'hyperglycémie résultant toujours de l'exagération de la production du sucre plutôt que de la diminution de la consommation par les tissus. Cette interprétation a contre elle toute une série de faits expérimentaux, et les contradictions successives des auteurs qui la développèrent en la modifiant ; il n'est nullement prouvé que l'hyperglycémie diabétique résulte d'une hyperproduction de sucre ; d'autre part, l'hypothèse proposée, visant spécialement l'accouplement physiologique hépato-pancréatique, laisse trop en dehors d'elle le rôle causal des altérations d'autres organes dans certains diabètes.

2° L'hypothèse de Lépine correspond à des faits d'observation et d'interprétation plus immédiates, le professeur lyonnais, admettant que le sang venu du pancréas renferme un produit nécessaire pour l'utilisation du sucre dans les tissus (ferment glycolytique), s'est attaché à démontrer son existence tout d'abord dans le sang normal ; il a pu pouvoir préciser son siège fixé sur les globules blancs et son abondance plus considérable dans le sang de la veine pancréatique que dans celui de la veine splénique ; il a cru pouvoir conclure que le pouvoir glycolytique du sang s'exagérait en particulier à la suite de diverses agressions expérimentales sur le pancréas. Lépine et Boulud ont démontré à ce point de vue que l'injection intra-veineuse d'une macération de pan-

créas filtrée sur bougie, entraîne au bout d'un jour une hypoglycémie avec augmentation considérable du pouvoir glycolytique du sang ; par contre, chez les diabétiques, le pouvoir glycolytique est fortement diminué. Des objections nombreuses ont été faites à Lépine : on lui a fait observer que l'addition d'un extrait de pancréas à une solution sucrée n'en faisait pas baisser le titre (Hédon) ; que le ferment glycolytique n'existe pas dans le sang vivant circulant (absence de glycolyse dans le sang de la veine jugulaire entre deux ligatures chez le cheval (Arthus) ; d'autres objections et contre-objections pourraient être exposées ; nous nous contenterons d'indiquer que la question a un peu changé d'aspect depuis certaines données récentes sur la complexité de l'action des ferments. D'après De Meyer, le produit de la sécrétion endocrine jouerait vis-à-vis du ferment glycolytique, lequel serait toujours d'origine leucocytaire, le simple rôle d'une sensibilisatrice, ou plutôt le ferment glycolytique définitif ne se constituerait qu'en présence du calcium par addition au proferment leucocytaire, d'une sensibilisatrice pancréatique.

D'après certains auteurs, tels que Stoklasa, Cohnheim, le ferment glycolytique pourrait même être produit par toutes les cellules de l'organisme, mais la sécrétion interne du pancréas manifesterait son action par l'intermédiaire du muscle ; c'est ainsi que, d'après Cohnheim, on peut réaliser une glycolyse très marquée en mélangeant un extrait musculaire avec un extrait de pancréas, alors qu'avec chaque extrait isolé le résultat serait négatif. Il y aurait ainsi action combinée de deux produits de sécrétion.

De Meyer a pu réaliser récemment un sérum antiglycolytique en injectant au lapin un exsudat leucocytaire prélevé sur le chien ; au contraire, le même sérum injecté au chien entraîne une glycémie de 3 à 4 %.

Comme on le voit, nous sommes au milieu d'interprétations toutes hypothétiques, et assez loin de l'anatomie générale ou de la cytologie des îlots.

La microchimie des cellules épithéliales de l'îlot donnera-t-elle un jour des indications sur la nature et le rôle de leurs produits de sécrétion ? Il serait téméraire de l'affirmer. En l'état actuel de la controverse doctrinale, on peut continuer à dire, avec M. le professeur Hédon, que nous n'aurons pas de notions définitives sur la sécrétion interne du pancréas avant que ce produit ait été séparé et qu'on ait montré son action spécifique chez l'animal diabétique.

Toutefois, il nous paraît qu'il y aurait un intérêt considérable à faire l'étude histologique de la greffe pancréatique sous-cutanée réalisée par M. Hédon, en l'examinant à ses divers stades, et surtout dans ses rapports avec l'état variable des animaux porteurs. Il y aurait certainement intérêt à rechercher dans les îlots, comparativement avec les acini, les manifestations variables cytoplasmiques ou nucléaires de l'activité sécrétoire.

Certains faits tendent jusqu'ici à faire penser que la cellule langerhansienne demande une moindre part d'activité à ses chromatines nucléaires que les cellules d'autres glandes endocrines telles, par exemple, que l'hypophyse, et cette différence serait en rapport avec un rôle légèrement différent, la cellule langerhansienne modifiant plutôt qu'élaborant des matériaux qui lui sont fournis par son stade exocrine. Il serait intéressant de rechercher ce que deviennent ces caractères lorsque les îlots ont rompu, comme on l'observerait dans certaines greffes, le rapport trophique et leurs échanges avec la cellule acineuse.

# CONCLUSIONS

I. — La structure et la vascularisation générale des îlots de Langerhans sont celles d'une glande endocrine.

II. — Leurs caractères cytologiques sont ceux d'une glande en fonctionnement, mais qui modifie peut être plus qu'elle n'élabore.

III. — L'ensemble des faits fournis par la physiologie expérimentale tend bien à indiquer que les îlots jouent un rôle dans la régularisation du sucre de l'organisme.

IV. — L'étude du pancréas des diabétiques montre, soit des lésions localisées à l'îlot, soit des lésions de l'appareil acino-insulaire.

V. — L'étude cytologique des greffes pancréatiques sous-cutanées d'Hédon, faite en séries, et comparée aux variations de la glycosurie chez les animaux porteurs, est susceptible d'apporter des données d'un grand intérêt au point de vue de la localisation de la fonction endocrine dans les îlots.

---

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 22 Juillet 1910.
*Le Recteur,*
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 22 Juillet 1910.
*Pour le Doyen :*
L'Assesseur délégué, G. SARDA.

# SERMENT

*En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*